

СОДЕРЖАНИЕ ХЕМОКИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Соколов Д.И.*, Кондратьева П.Г.***, Ярмолинская М.И.*, Крамарева Н.Л.*, Селютин А.В.*, Рулев В.В.*, Ниаури Д.А.***, Сельков С.А.*

* ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, лаборатория иммунологии; Санкт-Петербург

** Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра акушерства и гинекологии

Резюме. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – заболевание, сопровождающееся формированием очагов гетеротопического эндометрия на брюшине, пролиферацией эндотелиальных клеток и воспалительной реакцией. С целью уточнения динамики воспалительного процесса при НГЭ разной степени тяжести и роли хемокинов и цитокинов в процессах ангиогенеза и воспаления нами исследовалось содержание хемокинов RANTES, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1 и цитокинов IL-4, IL-6, IL-10 в перитонеальной жидкости больных НГЭ. Были обследованы 40 женщин репродуктивного возраста с НГЭ, среди них I-II степень тяжести НГЭ были установлены у 20 пациенток, у 20 женщин – III-IV степень тяжести НГЭ. 22 женщины, обратившихся для проведения диагностической лапароскопии в рамках планирования беременности без признаков эндометриозной болезни, составили группу контроля. Диагноз НГЭ установлен на основании эндоскопических данных и по результатам гистологического исследования. Степень тяжести НГЭ оценивалась по классификации R-AFS. Забор перитонеальной жидкости осуществляли в процессе проведения лапароскопических операций. Концентрацию хемокинов и цитокинов оценивали с помощью метода проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуориметра FACStrack (BD, США). Концентрация RANTES в перитонеальной жидкости была выше при НГЭ I-II степени тяжести по сравнению с НГЭ III-IV степени тяжести и группой контроля. Концентрации IP-10, IL-8, MCP-1, MIG, IL-6 и IL-4 были выше, чем в группе контроля, и коррелировали со степенью тяжести заболевания. В перитонеальной жидкости больных НГЭ нами не обнаружен IL-10. Полученные данные свидетельствуют о несомненном участии указанных цитокинов и хемокинов, обеспечивающих инвазию клеток эндометрия, рост эндометриозных очагов, формирование микроциркуляторного русла и индукцию процессов воспаления в развитии и прогрессировании НГЭ.

Ключевые слова: эндометриоз, хемокины, цитокины, воспаление, ангиогенез.

Адрес для переписки:

Соколов Дмитрий Игоревич

Служебный адрес: Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д.3,

ГУ Научно-исследовательский институт

акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта,

лаборатория иммунологии

Домашний адрес: 199282, Санкт-Петербург,

ул. Крыленко, д. 45, корп. 1, кв. 5

Тел.: (812) 328-98-50

Факс: (812) 323-75-45

E-mail: corbie@hotmail.ru

Sokolov D.I., Kondratjeva P.G., Jarmolinskaja M.I.,
Kramareva N.L., Seljutin A.V., Rulev V.V., Niauri D.A.,
Selkov S.A.

CONTENTS OF CHEMOKINES AND CYTOKINES IN PERITONEAL FLUID FROM THE PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS OF VARIOUS SEVERITY

Abstract. Endometriosis is a disease accompanied by development of heterotopic endometrial foci at the peritoneum, proliferation of endothelial cells, and inflammatory reaction. Aiming to specify the dynamics of inflammatory process in endometriosis of different

severity, as well as significance of chemokines and cytokines in angiogenesis and inflammation, we determined concentrations of RANTES, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1 chemokines, as well as IL-4, IL-6 and IL-10 cytokines in peritoneal fluid from patients by endometriosis. Forty women at reproductive age with an endometriosis have been observed. Among them, endometriosis grade I-II was registered in 20 cases, whereas grade III-IV has been confirmed in 20 women. Twenty-two women without evidence of endometriosis referred to diagnostic laparoscopy for pregnancy planning, comprised a control group. Diagnosis of endometriosis was based upon endoscopic findings and results of histological research. Severity grade of endometriosis was estimated according to R-AFS classification. Sampling of peritoneal fluid was carried out when performing surgical laparoscopies. Concentrations of chemokines and cytokines were determined by flow cytometry techniques, using BD Cytometric Bead Array test kits and FACStrack flow cytometer. The amounts of RANTES in peritoneal fluid were higher in grade I-II endometriosis, in comparison with grade III-IV endometriosis and control samples. Concentrations of IP-10, IL-8, MCP-1, MIG, IL-6, and IL-4 were higher than in control group and correlated with severity of the disease. IL-10 was not detectable in peritoneal fluid of the patients with endometriosis. These results suggest a significant role of the mentioned cytokines and chemokines that may promote invasion of endometrial cells, growth of heterotopic endometrioid locuses, development of vascular bed and induction of inflammatory processes, in development and progression of endometriosis. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 1, pp 85-90)

В патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ) на сегодняшний день значительная роль отводится процессам ангиогенеза и воспалению. С этими процессами связаны нарушения, происходящие на локальном уровне, непосредственно в перитонеальной полости. Адгезия эндометриоидных гетеротопий на брюшине малого таза, их жизнеспособность при НГЭ определяется развитием обширной сосудистой сети, формирующейся вокруг эндометриоидных имплантов. Большое влияние на эти процессы оказывают факторы воспаления. Брюшная полость, куда попадают эндометриоидные гетеротопии, не является нейтральной средой. В ответ на внедрение гетеротопических клеток возникает местная реакция брюшины, которая носит преимущественно неспецифический воспалительный характер. Вокруг гетеротопий обнаружено достоверное увеличение числа тканевых базофилов, которые вырабатывают различные провоспалительные факторы [2]. Объем перитонеальной жидкости в ответ на раздражение брюшины увеличивается. Также увеличивается абсолютное количество и активность макрофагов, представляющих клеточный состав перитонеальной жидкости, на 85% [1]. Активированные макрофаги способны продуцировать в большом количестве цитокины и различные факторы роста, от которых зависят процессы ангиогенеза и процессы воспаления на локальном уровне. В экспериментах с мышами [11] было показано, что при НГЭ значительно повышена активность нейтрофилов и макрофагов, что приводит к стимуляции ангиогенеза на ранних стадиях развития НГЭ. Моноциты перитонеальной жидкости продуцируют MCP-1, IL-6, IL-8. Мезотелиальные клетки брюшины также продуцируют большое количество MCP-1 и IL-6 [4]. Хемокины MCP-1, IL-8, MIG, RANTES и IP-10, продуцируемые эндометриальными и эндотелиальными клетками, играют важную роль в физиологии и патологии

женской репродуктивной системы. Они оказывают влияние на процессы ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток в эндометрии, регулируют локальную выработку TNF α , IFN γ , IL-1. Эти хемокины обнаруживаются в высоких концентрациях в перитонеальной жидкости больных НГЭ. IL-8 индуцирует апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов, которые в физиологических условиях отвечают за элиминацию эндометриальных клеток, попавших в перитонеальную полость в результате ретроградного заброса менструальной крови [17]. IL-8 также обладает мощным ангиогенным потенциалом, оказывает влияние на выработку металлопротеиназ матрикса (MMP), некоторых хемокинов (в том числе RANTES, MCP-1), тем самым усиливая ангиогенез и способность клеток эндометрия к перитонеальной адгезии [4,9,14,19].

Цитокины IL-4, IL-6, TNF α , IL-1 участвуют в патогенезе наружного генитального эндометриоза и в различных условиях могут оказывать опосредованное проангиогенное и антиангиогенное действие, при этом действует каскадный принцип: цитокины индуцируют синтез друг друга и факторов, обладающих мощным ангиогенным потенциалом (таких, как VEGF, IGF, FGF). Так, в ответ на увеличение концентрации IL-1 в перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе [13], макрофаги секретируют IL-4 и IL-6, которые, в свою очередь, усиливают пролиферацию эндометриальных клеток и стимулируют ангиогенез. При наружном генитальном эндометриозе в перитонеальной жидкости и эндометриоидных имплантах содержание интерлейкинов достоверно выше, чем в контроле [5,7,12,13], что свидетельствует о непосредственном участии указанных цитокинов в развитии данной патологии.

Однако, имеющиеся в литературе данные в отношении динамики локальной продукции

хемокинов и цитокинов при эндометриозе неоднозначны. С целью уточнения динамики воспалительного процесса при НГЭ разной степени тяжести и роли хемокинов и цитокинов в процессах ангиогенеза и воспаления нами исследовалось содержание хемокинов RANTES, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1 и цитокинов IL-4, IL-6, IL-10 в перитонеальной жидкости больных НГЭ.

Материалы и методы

Были обследованы 40 женщин репродуктивного возраста с НГЭ, среди них I-II степень тяжести НГЭ были установлены у 20 пациентов, у 20 женщин – III-IV степень тяжести НГЭ. 22 женщины репродуктивного возраста, обратившихся для проведения диагностической лапароскопии в рамках планирования беременности, без признаков эндометриозной болезни и каких-либо других пролиферативных процессов, а также без выраженных воспалительных изменений органов брюшной полости и малого таза, составили группу контроля. Диагноз НГЭ установлен на основании эндоскопических данных и по результатам гистологического исследования. Степень тяжести НГЭ оценивалась по классификации R-AFS. Забор перитонеальной жидкости осуществляли в процессе проведения лапароскопических операций.

Методика забора перитонеальной жидкости во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии: после введения в брюшную полость эндовидеоскопа производился осмотр внутренних органов (брюшина, маточные трубы, матка и связочный аппарат матки, область Дугласова пространства). При визуализации эндометриозных гетеротопий оценивалась степень тяжести наружного генитального эндометриоза (распространенность эктопических очагов, глубина инвазии, цвет и характер очагов, наличие рубцовых и воспалительных изменений вокруг очагов). Затем в брюшную полость вводились малые троакары. Через один из них, до начала каких-либо хирургических манипуляций, вводилась хирургическая аспирационная трубка и устанавливалась в области Дугласова кармана. На конце трубки был закреплен стерильный одноразовый шприц, в который забиралась перитонеальная жидкость из Дугласова пространства и кармана брюшины. Далее, в асептических условиях, перитонеальная жидкость из стерильного шприца помещалась в стерильную вакуумную пробирку. Полученные образцы перитонеальной жидкости хранили до исследования при -20°C .

Концентрацию хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости определяли с помощью

метода проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуориметра FACStrack (BD, США). Для статистического анализа полученных данных использовали компьютерные программы.

Результаты и обсуждение

Уровень RANTES в перитонеальной жидкости больных НГЭ превышал таковой в группе контроля ($10,6 \pm 1,24$ пг/мл и $7,6 \pm 1,07$ пг/мл соответственно) и был выше при НГЭ I-II степени тяжести по сравнению с НГЭ III-IV степени тяжести и группой контроля ($13,2 \pm 1,17$ пг/мл, $6,63 \pm 0,68$ пг/мл и $4,08 \pm 1,6$ пг/мл) (табл.). RANTES является хемоаттрактантом, привлекающим в очаг воспаления моноциты, активированные Т-лимфоциты, эозинофилы, базофилы и NK-клетки. Он увеличивает адгезию указанных клеток к эндотелию и способствует их миграции в очаг воспаления. RANTES также способствует активации и пролиферации NK-клеток, обеспечивая, таким образом, противоопухолевую защиту. С другой стороны, RANTES является одним из основных факторов, обеспечивающих пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и клеток эндометрия на начальных стадиях заболевания [5]. С учетом динамики изменения концентрации RANTES в перитонеальной жидкости и клинической картины заболевания можно предположить, что данный хемокин, в первую очередь, участвует в формировании сосудов, снабжающих кровью эндометриозные опухоли на брюшине. Это подтверждает полученные нами ранее данные, свидетельствующие о том, что перитонеальная жидкость больных НГЭ увеличивает митотическую активность эндотелиальных клеток в отличие от перитонеальной жидкости здоровых женщин [3].

IL-8 – хемокин и фактор, принимающий участие в процессах ангиогенеза. Нами отмечено незначительное, но достоверное увеличение концентрации IL-8 в перитонеальной жидкости больных НГЭ на ранних стадиях заболевания по сравнению со здоровыми, и значительное увеличение концентрации IL-8 на поздних стадиях заболевания (табл.). IL-8 – мощный хемотактический фактор для нейтрофилов, он обладает активирующим действием в отношении базофилов и некоторых субпопуляций лимфоцитов. Кроме того, IL-8 обладает мощным ангиогенным действием [5]. С учетом проангиогенного действия IL-8 на эндотелиальные клетки можно предположить, что на ранних стадиях эндометриоза этот хемокин участвует в формировании сосудов вокруг эндометриозных очагов, а на более поздних стадиях заболева-

ния IL-8 преимущественно участвует в воспалительных реакциях, направленных на элиминацию очагов гетеротопического эндометрия.

IP-10 (Interferon-inducible protein-10) – хемоаттрактант для активированных Т-лимфоцитов, секретируемый различными клетками, включая моноциты/макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, в ответ на действие IFN γ . IP-10 также обладает антиангиогенной активностью, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляя таким образом рост опухолей [15]. Кроме того, IP-10 является хемоаттрактантом для лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли и инициирующих цитотоксические реакции в отношении опухолевых клеток. Нами отмечено незначительное, но достоверное увеличение концентрации IP-10 в перитонеальной жидкости больных НГЭ на ранних стадиях заболевания по сравнению со здоровыми (увеличение в 1,5 раза) (табл.), тогда как на поздних стадиях заболевания концентрация IP-10 в перитонеальной жидкости больных НГЭ увеличивалась в 3 раза по сравнению с контролем. Динамика изменения концентрации IP-10 отражает нарастание процесса воспаления при НГЭ и угнетение процессов ангиогенеза при эндометриозе III-IV степени тяжести. Эти изменения соответствуют и морфологическим данным, свидетельствующим о снижении интенсивности ангиогенеза и нарастании процессов склерозирования гетеротопий у пациенток с эндометриозом III-IV степени тяжести. С другой стороны, незначительное увеличение концентрации IP-10 на ранних стадиях НГЭ, возможно, не обеспечивает достаточного ингибирования процессов ангиогенеза, и поэтому не препятствует развитию эндометриоидных очагов на брюшине.

Концентрация MIG в перитонеальной жидкости больных НГЭ III-IV степени тяжести была выше, чем при I-II степени тяжести НГЭ и в группе контроля (2932,1 \pm 366,8 пг/мл, 1708,4 \pm 186,1 пг/мл и 1133,4 \pm 132,5 пг/мл соответственно) (табл.). Максимальные значения данного хемокина регистрировались при наличии воспалительных изменений органов малого таза при НГЭ. MIG (monokine induced by gamma-Interferon) – хемоаттрактант для активированных Т-лимфоцитов, секретируемый различными клетками, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилами, в ответ на действие IFN γ . MIG также обладает антиангиогенной активностью, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, подавляя таким образом рост опухолей [10]. Изменение концентрации MIG отражает нарастание процесса воспаления при НГЭ и постепенное угнетение процессов ангиогенеза при эндометриозе III-IV степени тяжести, что может способствовать угнетению роста очагов эндометрия на брюшине. Динамика изменения

концентрации MIG в перитонеальной жидкости больных НГЭ совпадает с динамикой изменения концентрации IP-10 в перитонеальной жидкости больных НГЭ, что, возможно, связано со сходным способом индукции секреции данных хемокинов.

MCP-1 (monocyte chemotactic protein) – хемокин, секретируемый моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками в ответ на действие таких провоспалительных цитокинов, как TNF α и IL-1. MCP-1 является хемоаттрактантом в отношении моноцитов, он обеспечивает миграцию моноцитов из кровяного русла в очаг воспаления. Содержание MCP-1 в перитонеальной жидкости было выше при III-IV степени тяжести заболевания, чем при I-II степени тяжести НГЭ и в группе контроля (863,1 \pm 79,6 пг/мл, 294,3 \pm 39,5 пг/мл и 138,06 \pm 11,4 пг/мл соответственно) (табл.). Наибольшие концентрации этого хемокина были отмечены в случаях, когда основное заболевание протекало с выраженным спаечным процессом. Обнаруженные нами изменения концентрации MCP-1 в перитонеальной жидкости больных НГЭ свидетельствуют о нарастании процессов воспаления, которые становятся наиболее клинически выраженными на поздних стадиях заболевания. Полученные нами данные в отношении изменения концентрации MCP-1 совпадают с данными литературы о роли MCP-1 в развитии фиброза и адгезии в участках фиксации эндометриоидных имплантов при НГЭ [8, 19].

IL-6 относится к провоспалительным цитокинам, секретируется многочисленными клетками, в том числе моноцитами/макрофагами, лимфоцитами, гранулоцитами и эндотелиальными клетками. Кроме того, IL-6 способен усиливать миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, участвуя в процессах ангиогенеза [16]. При исследовании концентрации IL-6 в перитонеальной жидкости при III-IV степени тяжести заболевания уровень IL-6 в перитонеальной жидкости был достоверно выше (710,07 \pm 204,8 пг/мл) по сравнению с начальными стадиями заболевания и группой контроля (114,9 \pm 19,25 пг/мл и 45,5 \pm 8,3 пг/мл) (табл.). Полученные данные свидетельствуют о нарастании воспалительного процесса к III-IV стадии НГЭ и коррелируют с клинической картиной заболевания.

IL-4 – цитокин, обладающий как стимулирующими, так и ингибирующими эффектами в отношении к клеток иммунной системы. Так IL-4 ингибирует синтез и секрецию IL-1, IL-6 и TNF α моноцитами и потенцирует секрецию IL-8 этими клетками. Кроме того, IL-4 обеспечивает ингибирование Th1-лимфоцитов и активацию Th2-лимфоцитов, что приводит к переключению клеточного иммунного ответа на гуморальный. Концентрация IL-4 в перитонеальной жидкости

была значительно выше при III-IV степени тяжести НГЭ ($40,5 \pm 3,6$ пг/мл) по сравнению с начальными стадиями заболевания ($17,7 \pm 1,36$ пг/мл) и контрольной группой ($11,6 \pm 1,34$ пг/мл) (табл.). Увеличение концентрации IL-4 на последних стадиях заболевания может свидетельствовать о преимущественной активации Th2-лимфоцитов и осуществлении реакций гуморального иммунного ответа. В результате клетки эндометрия, не подвергаясь прямому цитотоксическому действию, образуют многочисленные очаги на брюшине, увеличивая тяжесть заболевания.

В перитонеальной жидкости здоровых женщин или больных НГЭ мы не обнаружили значимых концентраций IL-10 – противовоспалительного цитокина, что может служить причиной прогрессирования воспалительного процесса с увеличением тяжести заболевания.

Таким образом, в перитонеальной жидкости больных НГЭ концентрации хемокинов IL-8, IP-10, MIG, MCP-1, а также цитокинов IL-4 и IL-6, принимающих активное участие в процессах воспаления и фиброза, коррелировали со степенью тяжести НГЭ и достигали максимальных значений при III-IV степени тяжести заболевания, что сопровождалось выраженным спаечным процессом. С другой стороны, в перитонеальной жидкости больных НГЭ концентрация RANTES – хемокина и ангиогенного фактора, была максимальной при I-II степени заболевания, а при III-IV степени тяжести заболевания снижалась. Вероятно, на ранних стадиях заболевания хемокины RANTES и IL-8, а также провоспалительный и ангиогенный цитокин IL-6 вносят свой вклад в процессы миграции и пролиферации эндотелиальных клеток и клеток эндометрия, участвуют в процессах ангиогенеза. Однако на поздних стадиях заболевания они определенно участвуют в нарастании процессов воспаления брюшины.

Полученные нами данные свидетельствуют о преимущественном усилении пролиферативного и ангиогенного потенциала перитонеальной

жидкости на начальных этапах развития заболевания и преобладании воспаления при выраженных формах НГЭ, что объясняет особенности клинической картины НГЭ, обнаруживаемой во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии. При I-II степени тяжести НГЭ визуализируются, как правило, лишь гетеротопии, и спаечный процесс отсутствует или слабо выражен, тогда как при III-IV степени тяжести заболевания наряду с признаками эндометриоза зачастую имеются фиброзирование и воспалительные изменения органов малого таза.

Можно предположить, что развитие и прогрессирование НГЭ определяется дисбалансом проангиогенных, антиангиогенных факторов и факторов воспаления. Вероятно, нарушения секреции указанных цитокинов приводят к неконтролируемой пролиферации, миграции и инвазии эндометриальных клеток в брюшной полости, формированию новой сосудистой сети вокруг гетеротопичного эндометрия, способствуя развитию НГЭ. Сложная система местных растворимых перитонеальных цитокинов модулирует рост эндометриоидных очагов и их взаимоотношение с иммунной системой, в том числе пролиферацию и инвазию имплантов, вовлечение в процесс капилляров и дальнейший хемотаксис лейкоцитов в очаги перитонеального воспаления.

Оценка содержания RANTES, IL-8, IP-10, MIG, MCP-1, IL-4, IL-6 в перитонеальной жидкости может применяться для решения диагностических задач, выбора и оценки эффективности проводимой терапии.

Работа поддержана грантом Президента РФ № МК-2589.2005.7

Список литературы

1. Алиханова З.М. Биологические свойства перитонеальной жидкости в норме и при патологии репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 9. – С. 3-8.
2. Дамиров М.М., Бакулева Л.П., Шабанов А.М. Клинико-морфологическое сопоставление

ТАБЛИЦА. СОДЕРЖАНИЕ ХЕМОКИНОВ IL-8, MCP-1, MIG, RANTES И ЦИТОКИНОВ IL-4, IL-6, IL-10 В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН И БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ($M \pm m$)

Цитокины	Группы	Контроль	НГЭ I-II степени тяжести	НГЭ III-IV степени тяжести
RANTES, пг/мл		$4,08 \pm 1,6$	$13,2 \pm 1,17^*$	$6,63 \pm 0,68^{***}$
IP-10, пг/мл		$3013,03 \pm 331,15$	$4771,6 \pm 775,2^{***}$	$9310,02 \pm 1692,2^*$
IL-8, пг/мл		$16,9 \pm 1,26$	$24,02 \pm 3,1^{***}$	$39,7 \pm 4,4^*$
MCP-1, пг/мл		$138,0 \pm 11,4$	$294,3 \pm 39,5^*$	$863,1 \pm 79,6^*$
MIG, пг/мл		$1133,4 \pm 132,5$	$1708,4 \pm 186,1^{***}$	$2932,1 \pm 366,8^*$
IL-6, пг/мл		$45,5 \pm 8,3$	$114,9 \pm 19,25^{***}$	$710,07 \pm 204,8^{***}$
IL-4, пг/мл		$11,6 \pm 1,34$	$17,7 \pm 1,36^{***}$	$40,5 \pm 3,6^{**}$

Примечания: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

УЗ-критериев аденомиоза // Акушерство и гинекология. — 1994. — № 2. — С. 40-44.

3. Соколов Д.И., Солодовникова Н.Г., Павлов О.В., Ниаури Д.А. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2005. — Т. 140, № 11. — С. 552-555.

4. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis // Ann. N Y Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955. — P. 101-109; discussion 118, P. 396-406.

5. Brenner R.M., Nayak N.R., Slayden O.D., Critchley H.O., Kelly R.W. Premenstrual and menstrual changes in the macaque and human endometrium: relevance to endometriosis // Ann. N Y Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955. — P. 60-74; discussion 86-8, P. 396-406.

6. Caballero-Campo P, Dominguez F, Coloma J, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A., Simon C. Hormonal and embryonic regulation of chemokines IL-8, MCP-1 and RANTES in the human endometrium during the window of implantation // Mol. Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 8. — P. 375-384.

7. Gazvani M.R., Christmas S., Quenby S., Kirwan J, Johnson P.M., Kingsland C.R. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease // Hum. Reprod. — 1998. — Vol. 13. — P. 1957-1961.

8. Gmyrek G.B., Sozanski R., Jerzak M., Chrobak A., Wickiewicz D., Skupnik A., Sieradzka U., Fortuna W., Gabrys M., Chelmonska-Soyta A. Evaluation of monocyte chemotactic protein-1 levels in peripheral blood of infertile women with endometriosis. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2005. — Vol. 122, N 2. — P. 199-205.

9. Konno R., Yamada-Okabe H., Fujiwara H., Uchiide I., Shibahara H., Ohwada M., Ihara T., Sugamata M., Suzuki M. Role of immunoreactions and mast cells in pathogenesis of human endometriosis — morphologic study and gene expression analysis // Hum. Cell. — 2003. — Vol. 16, N 3. — P. 141-149.

10. Lasagni L., Francalanci M., Annunziato F., Lazzeri E., Giannini S., Cosmi L., Sagrinati C., Mazzinghi B., Orlando C., Maggi E., Marra F., Romagnani S., Serio M., Romagnani P. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates

the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4 // Exp. Med. — 2003. — Vol. 197, N 11. — P. 1537-1549.

11. Lin Y.J., Lai M.D., Lei H.Y., Wing L.Y. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model // Endocrinology. — 2006. — Vol. 143, N 3. — P. 1278-1286.

12. Mahnke J.L., Dawood M.Y., Huang J.C. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 73, N 1. — P. 166-170.

13. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S., Smith S.K. Vascular endothelial growth factor concentration are elevated in peritoneal fluid of women with the endometriosis // Hum. Reprod. — 1996. — Vol. 11. — P. 220-223.

14. Mulayim N., Savlu A., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleukin-8 // Fertil. Steril. — 2004. — Vol. 81, N 1. — P. 904-911.

15. Murdoch C., Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases // Blood. — 2000. — Vol. 95, N 10. — P. 3032-3043.

16. Nilsson M.B., Langley R.R., Fidler I.J. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65, N 23. — P. 10794-10800.

17. Selam B., Kayisli U.A., Garcia-Velasco J.A., Akbas G.E., Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium // J. Clin. Endocrinol Metab. — 2002. — Vol. 87, N 8. — P. 3921-3927.

18. Song M., Karabina S.A., Kavtaradze N., Murphy A.A., Parthasarathy S. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 79, N 1. — P. 789-794.

19. Ulukus E.C., Ulukus M., Seval Y., Cinar O., Zheng W., Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 with adenomyosis // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, N 10. — P. 2958-2963.

поступила в редакцию 30.10.2006

принята к печати 26.11.2006