

## КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ИММУНИТЕТА В КОНТЕКСТЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Белевич А.С.<sup>1</sup>, Ярмолинская М.И.<sup>1</sup>, Сельков С.А.<sup>1,2</sup>, Соколов Д.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Наружный генитальный эндометриоз – хроническое рецидивирующее заболевание, патогенез которого остается до конца не изученным. Эндометриоз делит общие черты с опухолевым процессом. Так, для данного заболевания характерно распространение ткани, подобной эндометрию, вне полости матки. Пролиферация и инвазия клеток в экстрагенитальных очагах возможна только при нарушении местных процессов иммунной защиты. Одним из механизмов избегания иммунологического надзора, доказанным для опухолевого процесса, является использование контрольных точек иммунитета. Контрольные точки иммунитета представляют собой белки, расположенные на поверхности клеток иммунной системы (преимущественно Т-лимфоцитов). Связывание контрольных точек иммунитета с их лигандами на поверхности опухолевой клетки приводит к ингибированию клеток иммунитета и помогает таким образом опухоли «выжить». В данном обзоре собраны данные литературы об известных на сегодняшний день контрольных точках иммунитета: CTLA-4, PD-1, LAG-3, Tim-3, TIGIT, 4-1BB, GITR. Рассмотрены наиболее изученные их лиганды, такие как: CD80/CD86, PD-1L, Gal-3, Gal-9. В обзоре систематизированы данные о клетках, на которых экспрессируются контрольные точки иммунитета и их белки с ними связывающиеся, приведены примеры опухолей, которые используют данное взаимодействие для защиты от распознавания. Помимо этого, в обзоре описаны препараты – ингибиторы контрольных точек иммунитета, успешно используемые в терапии определенных опухолей. Наряду с отсутствием полноты знаний о патогенезе эндометриоза, на сегодняшний день единственным достоверным методом его диагностики является проведение лапароскопии с визуализацией очагов и последующим их гистологическим исследованием. В обзоре собраны результаты исследований, посвященных изучению некоторых биомаркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза: CA-125, MCP-1, IL-6, BDNF и других. Авторами рассмотрены результаты нескольких работ, в которых контрольные точки иммунитета изучались в аспекте наружного генитального эндометриоза. Следует подчеркнуть, что по результатам этих исследований экспрессия контрольных точек иммунитета Т-лимфоцитами и концентрация растворимых форм была значимо повышена среди женщин с эндометриозом. Также в обзоре представлены результаты эксперимента, в котором определение уровня одного из лигандов контрольных точек иммунитета в крови пациенток

### Адрес для переписки:

Белевич Анастасия Сергеевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
акушерства, гинекологии и репродуктологии  
имени Д.О. Отта»  
199034, Россия, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, 3.  
Тел.: 8 (981) 860-30-11.  
E-mail: belevich.anastasia@mail.ru

### Address for correspondence:

Anastasia S. Belevich  
D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology  
and Reproductology  
3 Mendeleevskaya Line  
St. Petersburg  
199034 Russian Federation  
Phone: +7 (981) 860-30-11.  
E-mail: belevich.anastasia@mail.ru

### Образец цитирования:

А.С. Белевич, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков,  
Д.И. Соколов «Контрольные точки иммунитета  
в контексте наружного генитального эндометриоза»  
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2.  
С. 245-264. doi: 10.15789/1563-0625-ICI-2923

© Белевич А.С. и соавт., 2025  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

A.S. Belevich, M.I. Yarmolinskaya, S.A. Selkov, D.I. Sokolov  
“Immune checkpoints in the context of external genital  
endometriosis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 245-264.  
doi: 10.15789/1563-0625-ICI-2923

© Belevich A.S. et al., 2025  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ICI-2923

показало высокую чувствительность и специфичность. Таким образом, изучение контрольных точек иммунитета в качестве механизма, потенциально используемого эндометриозными клетками для уклонения от иммунологического ответа, а также биомаркеров неинвазивной диагностики является многообещающим направлением.

*Ключевые слова:* контрольные точки иммунитета, эндометриоз, CTLA-4, PD-1, LAG-3, Tim-3, TIGIT, 4-1BB, GITR

## IMMUNE CHECKPOINTS IN THE CONTEXT OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Belevich A.S.<sup>a</sup>, Yarmolinskaya M.I.<sup>a</sup>, Selkov S.A.<sup>a, b</sup>, Sokolov D.I.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Endometriosis is a chronic recurrent disease with insufficiently studied pathogenesis. Endometriosis is known to share similar features with tumors. Thus, the outgrowth of endometrium-like tissue outside the uterus is the main feature of this condition. The dysfunction of local immune response is required for cell proliferation and invasion in ectopic sites. The involvement of immune checkpoints is among the mechanisms allowing avoidance of immune surveillance shown for the tumors. Immune checkpoints are presented by proteins expressed on immune cells (most on T cells). The checkpoint binding to its ligand expressed on immune cells leads to its functional inhibition and, thus, facilitates survival of tumor cells. The data about immune checkpoints, e.g., CTLA-4, PD-1, LAG-3, Tim-3, TIGIT, 4-1BB, GITR are summarized in this review. Their ligands (CD80/CD86, PD-1L, Gal-3, Gal-9) are also described. The review article contains information about cells expressing checkpoints and other proteins involved. We also discuss the examples of tumors using such checkpoint-ligand interactions in order to avoid recognition by immune cells. Furthermore, the review describes immune checkpoint inhibitors currently used in cancer therapy. Due to scarce knowledge about endometriosis pathogenesis, the only diagnostics of this condition is laparoscopic surgery with visualization of ectopic loci and histological study of biopsies. The studies of some biomarkers for non-invasive diagnosis of endometriosis, such as CA-125, MCP-1, IL-6, BDNF etc. are also discussed in this review. The authors describe some studies which concern immune checkpoints in the context of endometriosis. Noteworthy an elevated expression of some checkpoints by T cells was found, along with elevated concentration of their soluble forms in blood of women with endometriosis. The review also includes the studies showing significant sensitivity and specificity of immune checkpoint ligand measurement in patients with endometriosis. Hence, investigation of immune checkpoints as a potential mechanism to avoid immune reaction used by endometriotic cells, and its application as a biomarker for non-invasive diagnostics is a promising direction for the further studies.

*Keywords:* immune checkpoints, endometriosis, CTLA-4, PD-1, LOG-3, Tim-3, TIGER, 4-1BB, GITR

Работа выполнена при поддержке темы ФНИ № 122041500063-2.

### Введение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, поражающее около 10% женщин репродуктивного возраста [81], сопровождающееся разрастанием эктопического эндометрия вне полости матки, сходным, но не идентичным по морфологическим и функциональным свойствам с эндометрием здоровой женщины. Эндометриоз — доброкачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией, миграцией,

имплантацией и «метастазированием». Помимо этого, доказано, что клетки эндометриозных гетеротопий имеют онкогенные мутации генов *KRAS*, *ARID1A*, *PIK3CA*, *PPP2R1A* [14], при этом общий риск малигнизации при наличии у пациентки эндометриоза возрастает в 2,8 раза [19, 20]. Патогенез эндометриоза по-прежнему до конца не изучен. Наиболее популярной является теория J. Sampson, предложенная в 1927 г., согласно которой первопричиной развития эндометриоза является ретроградный заброс менструальной крови. Однако данная теория имеет свои ограничения: она не может объяснить развитие эндометриоза у девочек до наступления менархе, а

также у пациенток с синдромом Майера–Роки-танского–Кюстнера–Хаузера (аплазией матки и влагалища). Более того, доказано, что не у всех женщин рефлюкс менструальной крови приводит к развитию заболевания. Было показано, что для выживания эндометриоидных очагов важна не только устойчивость к апоптозу, но и способность ткани избегать иммунологический надзор. Важной характеристикой заболевания также является высокая пролиферативная активность клеток, которая стимулируется воспалительным микроокружением ткани, обусловленной местными нарушениями иммунитета [27, 41]. Во многих исследованиях показана сниженная цитотоксичность Т-лимфоцитов у пациенток с эндометриозом, в том числе и ингибирование активности данного вида клеток при добавлении к ним сыворотки пациенток с эндометриозом [88]. Активность естественных киллеров также значительно снижена у пациенток с НГЭ, однако считается, что это явление – лишь следствие развития заболевания, а не его причина [70, 89]. Также по результатам исследований доказано более высокое содержание Т-хелперов 17-го типа в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом и увеличение их концентрации с прогрессированием стадии заболевания [74]. Все вышеперечисленные звенья и обуславливают способность эндометриоидных гетеротопий выживать вне полости матки, избегая «атаки» иммунными клетками.

Помимо фрагментарности знаний о патогенезе эндометриоза, задержка в постановке диагноза на сегодняшний день в среднем составляет от 7 до 9 лет от момента первых клинических проявлений [66]. Такой временной разрыв не может не оказывать негативное влияние на качество жизни женщины и впоследствии на ее овариальный резерв, так как доказано более прогрессивное его снижение среди пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) [46]. Золотым стандартом диагностики по-прежнему остается лапароскопия с последующей гистологической верификацией эндометриоза. Так как данный метод требует инвазивного вмешательства, а также имеет высокую стоимость, то множество исследований было проведено в попытке разработать метод неинвазивной диагностики с достаточной чувствительностью и специфичностью. В качестве материала исследователи используют различные биологические жидкости: менструальную или периферическую кровь, перитонеальную жидкость, мочу. В связи с тем, что эндометриоз – многофакторное и гетерогенное заболевание, то интерес представляет исследование комбинации

маркеров и разработка диагностической модели. На протяжении многих лет проводятся исследования, в которых оцениваются концентрации различных цитокинов в периферической крови пациенток с эндометриозом (табл. 1), однако достоверного способа диагностики до сих пор не найдено. Так, S. Naseri и соавт. в своей работе сравнивали содержание патогенетически значимых для НГЭ цитокинов в периферической и менструальной крови здоровых женщин и женщин с эндометриозом. Из шестидесяти двух проанализированных цитокинов значимые различия в проанализированных группах женщин обнаружили только для трех из них [72]. Систематический обзор 2014 г., посвященный использованию хемокинов (в исследование были включены 27 различных молекул) в качестве неинвазивной диагностики, отметил IL-8, MCP-1 и RANTES как наиболее перспективные молекулы, чьи уровни в периферической крови женщин с эндометриозом были значительно выше по сравнению с уровнями в крови здоровых пациенток [18]. Метаанализ 2023 г. продемонстрировал высокую эффективность оценки IL-6 для диагностики эндометриоза [50]. Различные исследования также показали значимое повышение уровня IL-6 среди пациенток с НГЭ любой стадии [76], что позволило увеличить чувствительность и специфичность методов ранней диагностики эндометриоза [53].

Наиболее широко изученной и используемой молекулой в качестве диагностики эндометриоза является раковый антиген-125 (CA-125), онкомаркер эпителиальных опухолей яичника, что еще раз указывает на схожесть эндометриоза с опухолевым процессом. По данным исследования 2023 г., в котором сравнивались уровни концентраций различных веществ в периферической крови здоровых женщин и пациенток с эндометриозом, наиболее значимые различия были в значениях CA-125 [22]. Также уровни CA-125 оценивались не только изолированно, но и в комбинации с другими веществами. Например, E. Kovalak и соавт. использовали оценку комбинации уровней аннексина-5, растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1), IL-6, TNF $\alpha$ , VEGF и CA-125. Значения концентраций ни одной из молекул, оцениваемых по отдельности, не имели статистической значимости при сравнении с таковыми у здоровых пациенток; только комбинация уровней CA-125 и аннексина-5 имела чувствительность 73% и специфичность 98% для диагностики эндометриоза [55, 87]. Диагностическая модель с использованием уровня гемоглобина крови в

ТАБЛИЦА 1. НЕКОТОРЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ НГЭ

TABLE 1. SOME BIOMARKERS FOR THE NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

Белок плазмы Serum protein	Роль белка в патогенезе НГЭ Protein's function in endometriosis pathogenesis	Наибольшая диагностическая значимость достигается за счет определения белка в периферической крови Highest diagnostic value is reached with protein measurement
IL-6	подавление активности НК-клеток [67] inhibition of NK cell activity [67]	изолированно (только IL-6) – чувствительность 93% и специфичность 80% [72] single (IL-6 alone) – sensitivity 93%, specificity 80% [72]
IL-32	стимулирует пролиферацию, подвижность клеток [75] induction of cell proliferation and motility [75]	в сочетании с СА-125 – чувствительность 60%, специфичность 72,9% [35] in combination with CA-125 – sensitivity 60%, specificity 72,9% [35]
MCP-1	активация моноцитов и макрофагов [65] monocyte and macrophage activation [65]	в сочетании с СА-125 – чувствительность 92,2%, специфичность 81,6% [4] in combination with CA-125 – sensitivity 92,2%, specificity 81,6% [4]
TNF $\alpha$	индуцирует воспаление через NF-Карра-В [13] induction of inflammation via NF-Kappa-B [13]	в сочетании с VEGF, IL-6, MCP-1, растворимым рецептором FMS-подобной киназы – чувствительность 85,8%, специфичность 87,4% [86, 124] in combination with VEGF, IL-6, MCP-1, soluble receptor FMS-like kinase – sensitivity 85,8%, specificity 87,4% [86, 124]
Растворимый рецептор TNF $\alpha$ Soluble receptor TNF $\alpha$ (sTNFR1)	снижает индуцированный TNF $\alpha$ апоптоз клеток эктопического эндометрия reduces TNF $\alpha$ -induced apoptosis of ectopic endometrial cells	изолированно (только sTNFR1) – чувствительность 51,6% и специфичность 75,0% [102] single (only sTNFR1) – sensitivity 51,6%, specificity 75,0% [102]
Каспаза-3 Caspase-3	апоптоз клеток cell apoptosis	изолированно (только каспаза-3) – чувствительность 90% специфичность 87% [68] single (only caspase-3) – sensitivity 90%, specificity 87% [68]
Трансформирующий фактор роста $\beta$ Transforming growth factor $\beta$ (TGF- $\beta$ )	адгезия и инвазия клеток cell adhesion and invasion	в сочетании с СА-125 – чувствительность 83% и специфичность 67% [61] in combination with CA-125 – sensitivity 83%, specificity 67% [61]
BDNF	стимуляция роста нервных волокон stimulation of nerve fibers growth	изолированно (только BDNF) – чувствительность 91,7% и специфичность 69,4% [137] single (only BDNF) – sensitivity 91,7%, specificity 69,4% [137]
CA-125	маркер эпителиальных опухолей яичника tumor marker of epithelial ovarian cancer	в сочетании с аннексином-5 – чувствительность 73% и специфичность 100% [157] in combination with annexin-5 – sensitivity 73%, specificity 100% [157]
Фактор транскрипции-1 белков теплового шока (HSP-1) HSP-1 transcription factor	способствует росту и подвижности клеток эндометрия promote endometrial cell growth and motility	изолированно (только HSP-1) – чувствительность 91,3% и специфичность 63,4% [104] single (only HSP-1) – sensitivity 91,3%, specificity 63,4% [104]
Сиртуин Sirtuin	опосредует резистентность к прогестерону [110] mediate progesterone resistance [110]	в сочетании с BCL6 [110] in combination with BCL-6 [110]

сочетании с уровнями СА-125, человеческого эпидидимального белка-4 (HE-4) и СА-199 среди 137 пациенток с установленным диагнозом «эндометриоз» продемонстрировала чувствительность 85,4% и специфичность 78,83% [28]. Помимо определения известного онкомаркера в периферической крови проводились исследования его концентраций и в других биологических жидкостях. Например, уровни СА-125 в комбинации с уровнем белка, связывающего витамин D (VDBP) и альфа-антитрипсина в моче пациенток с эндометриозом продемонстрировали 81,8% чувствительности и 76,5% специфичности [29]. Несмотря на многочисленные исследования данного маркера, согласно рекомендациям ESHRE 2022 г., определение уровня СА-125 не рекомендовано для диагностики эндометриоза [107]. Так, например, в исследовании J.M. Wessels определение нейротрофического фактора мозга (BDNF) продемонстрировало более высокую чувствительность и специфичность, 97,1% и 69,4%, в диагностике ранних стадий эндометриоза по сравнению с СА-125 [97]. Другой, менее изученный в рамках диагностики эндометриоза опухолевый маркер – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), был исследован в крови пациенток с эндометриозом. В отличие от СА-125 концентрация NGAL была значительно повышена у пациенток с НГЭ по сравнению с группой контроля [40].

Помимо сходства патогенеза эндометриоза с опухолевым процессом очевидным является и наличие общих черт с аутоиммунной патологией [82]. В связи с этим в литературе найдено множество исследований, посвященных определению ауто-антител в крови пациенток, пораженных данным заболеванием. Метаанализ 2021 г. продемонстрировал небольшую диагностическую значимость определения ауто-антител, сопоставимую по специфичности и чувствительности с определением уровня СА-125 [54]. Сопоставимые результаты были получены и в 2023 г. при определении содержания ауто-антител в перитонеальной жидкости женщин с НГЭ [57].

Поиск маркеров эндометриоза с целью его раннего выявления включает в себя анализ множества молекул, в теории способных участвовать в реализации механизмов патогенеза этого заболевания. Установлено, что содержание фибронектина [96] и урোকортин-1 [13] в перитонеальной жидкости и в периферической крови женщин с НГЭ превышает таковые показатели у здоровых женщин. Перспективным для дальнейшего изучения оказался цитокератин-19, чей уровень в сыворотке крови был статистически значимо

более высоким среди женщин с НГЭ [105]. Сиртуин совместно с белком-6 клеточной лимфомы (BCL6) опосредует резистентность к прогестерону и, по данным исследования A. Samsone, определение его концентрации в крови женщин также может быть использовано в качестве диагностики эндометриоза [79].

Изучение метаболома больных с эндометриозом рассматривается как многообещающее направление в последние годы. Результаты исследований соотношения различных аминокислот, органических кислот, профиля липидов и других соединений имеют противоречивые данные, которые можно объяснить отсутствием единых критериев оценки концентраций метаболитов в различных метаболических жидкостях, а также их подверженности влиянию множества факторов, начиная от внешней среды и заканчивая днем цикла пациентки [75].

Несмотря на обилие исследований, посвященных поиску маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза, эталонный метод все еще не найден. Причина этого отчасти заключается в недостатке знаний о патогенезе такого многофакторного заболевания, как НГЭ. Поэтому поиски дополнительных маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза и их комбинаций продолжают.

#### **Контрольные точки иммунитета**

Как уже было сказано выше, эндометриоз делит общие черты с опухолевым процессом, важнейшей из которых является способность избегать иммунологического надзора. Опухолевые клетки ускользают от распознавания иммунной системой с помощью различных механизмов, например, за счет активации контрольных точек иммунитета (КТИ) [1, 5, 6, 8]. КТИ (табл. 2) называют белки на поверхности иммунных клеток (преимущественно Т-клеток), которые распознают и связываются с лигандами на поверхности некоторых антиген-презентирующих (АПК) или опухолевых клеток. Связывание КТИ со своим лигандом на поверхности другой клетки воспринимается иммунной клеткой как сигнал к «выключению», опосредуя тем самым иммунологическую толерантность и выживание клетки. К КТИ относят следующие белки: CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (programmed cell death protein 1), LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3), Tim-3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation), CD137 (4-1BB, TNFRSF9), GITR (glucocorticoid-induced TNFR-related protein, CD357). Наиболее

изученными лигандами вышеуказанных белков являются: PD-1L – лиганд PD-1; CD86 – лиганд CTLA-4 на поверхности дендритных клеток; галектин-3 (Gal3) – белок семейства галектинов, лиганд LAG-3; Gal-9 – белок семейства галектинов, связывается с рецептором TIM-3.

Следует отметить, что КТИ могут не только ингибировать, но и стимулировать сигналы иммунной системы и регулировать ее функции, поддерживая таким образом иммунологическое постоянство. Так, например, Т-клетки активируются двойным сигналом: связыванием своего рецептора (TCR) и рецептором главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности клетки-мишени и, второй сигнал, через костимуляторные молекулы – КТИ. Одной из таких КТИ является молекула 4-1BB (CD137), о функции которой будет рассказано ниже.

В рамках изучения канцерогенеза КТИ доказали свою неоспоримую значимость и сформировали новую мишень для терапии – ингибиторы КТИ (ИКТИ). Данная группа препаратов широко используется в терапии опухолей различных локализаций, демонстрируя эффективность. Рассмотрим функции основных КТИ, а также их потенциальную роль в патогенезе опухолеподобного заболевания, такого как эндометриоз.

#### **CTLA-4**

Первая ингибиторная КТИ – CTLA-4 описана в 1995 г. М.Ф. Krummel и J.P. Allison [56] и является критическим регулятором иммунной системы, оказывая влияние на процессы аутоиммунитета и гомеостаза Т-клеток. Данная КТИ экспрессируется на поверхности Т-клеток, дендритных клеток [11, 93]. В качестве лиганда данной молекулы выступают белки CD80 и CD86, при этом CD86 обладает большим аффинитетом к CTLA-4 [111]. Помимо мембранной формы, существует также и растворимая молекула CTLA-4 (sCTLA-4), которая секретируется дендритными клетками и опосредует снижение экспрессии CD80/CD86 на их поверхности [83]. CTLA-4 конкурирует с CD28 в связывании с общим для них лигандом CD80/CD86, экспрессируемым Т-лимфоцитами. Рецептор CD28 – костимуляторная молекула, активирующая Т-лимфоциты, тогда как CTLA-4, напротив, ингибирует активность Т-лимфоцитов [25]. CTLA-4 играет роль в формировании иммунологической толерантности, что было доказано в эксперименте на мышах, у которых отсутствие данной КТИ на поверхности Т-регуляторных клеток привело к развитию выраженной спленомегалии, лимфаденопатии, высокому титру антител в крови и последующему летальному исходу [99]. Блокировка CTLA-4 с по-

мощью антител или его генетическая делеция индуцируют образование Th17-лимфоцитов и улучшают дифференцировку Th2-лимфоцитов [3, 91]. Для опухолей различных локализация доказано, что взаимодействие CTLA-4 со своим лигандом CD80/CD86 приводит к апоптозу клеток иммунной системы и обеспечивает таким образом избегание иммунологического надзора [10, 34]. Исследование М. Abramiuk и соавт. уровня экспрессии мембранного CTLA-4 на CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах в периферической крови пациентов с НГЭ показало, что среди пациенток с НГЭ уровень экспрессии данной КТИ на поверхности CD4<sup>+</sup>Т-клеток статистически значимо выше по сравнению с пациентками без эндометриоза, а также имеет положительную корреляционную взаимосвязь с тяжестью течения заболевания; степень выраженности спаечного процесса также имела положительную корреляцию с содержанием в периферической крови Т-лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CTLA-4<sup>+</sup> [12]. Однако взаимосвязи между уровнем экспрессии CTLA-4 на поверхности Т-клеток и клиническими проявлениями эндометриоза не было найдено [12]. Уровень растворимого CTLA-4 в периферической крови женщин с эндометриозом был значительно выше по сравнению со здоровыми женщинами, но не зависел от стадии заболевания, сопутствующего бесплодия или спаечного процесса [12]. В то время как, по данным В. Santoso и соавт., растворимый CTLA-4 содержится в больших концентрациях у пациенток с эндометриозом ассоциированным бесплодием по сравнению с пациентками с бесплодием, ассоциированным с другими причинами [80]. Данная группа исследователей продемонстрировала положительную корреляцию между уровнем sCTLA-4 в периферической крови и перитонеальной жидкости, что потенциально делает возможным использование данной КТИ в качестве маркера неинвазивной диагностики эндометриоза [80]. Использование антител к CTLA-4 в качестве терапии эндометриоза на экспериментальной животной модели продемонстрировало эффективное торможение пролиферации и инвазии эндометриоидных очагов за счет уменьшения продукции IL-10 и TFG-β [61, 68].

#### **PD-1**

PD-1 – наиболее хорошо изученная на сегодняшний день молекула. Она экспрессируется дендритными клетками, Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, естественными киллерами. Лигандами для PD-1 являются два рецептора: PD-1L и PD-2L. Рецептор PD-1L экспрессируется клетками различных опухолей, а также ин-

ТАБЛИЦА 2. КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ ИММУНИТЕТА И ИХ ЛИГАНДЫ

TABLE 2. IMMUNE CHECKPOINTS AND LIGANDS

Контрольная точка иммунитета Immune checkpoint	Клетки, экспрессирующие контрольную точку иммунитета The cell expressing immune checkpoint	Лиганд Ligand	Экспрессирующие лиганд Ligand expressing	
			клетки иммунной системы immune cells	клетки опухоли tumor cells
CTLA-4	Т-лимфоциты T lymphocytes	CD80, CD86	антигенпрезентирующие клетки antigen-presenting cells	меланома [38], печеночно-клеточная карцинома [30], немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [140], злокачественная мезотелиома плевры [93] melanoma [38], hepatocellular carcinoma [30], non-small cell lung cancer (NSCLC) [140], malignant pleural mesothelioma [93]
PD-1	Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, дендритные клетки [69] T, B lymphocytes, NK cells, dendritic cells [69]	PD-L1	Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги [69] T, B lymphocytes, dendritic cells, macrophages [69]	рак молочной железы (РМЖ) [11], рак яичника [52], рак мочевого пузыря [95], рак поджелудочной железы [97] breast cancer [11], ovarian cancer [52], bladder cancer [95], pancreas cancer [97]
		PD-L2	дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки [69] dendritic cells, macrophages, mast cells [69]	аденокарцинома легкого [87], В-клеточная лимфома [47], рак яичника [144], РМЖ [11] lung adenocarcinoma [87], B cell lymphoma [47], ovarian cancer [144], breast cancer [11]
LAG-3	Т-лимфоциты, НК-клетки, В-лимфоциты, дендритные клетки T lymphocytes, NK cells, B lymphocytes, dendritic cells	Gal-3	нейтрофилы, дендритные клетки, макрофаги neutrophils, dendritic cells, macrophages	рак предстательной железы [116], РМЖ [21], рак яичников [118], печеночно-клеточная карцинома [71] prostate cancer [116], breast cancer [21], ovarian cancer [118], hepatocellular carcinoma [71]
TIM-3	дендритные клетки, макрофаги, НК-клетки, Т-лимфоциты dendritic cells, macrophages, NK cells, T lymphocytes	Gal-9	антигенпрезентирующие клетки antigen presenting cells	РМЖ [148], НМЛР [53] breast cancer [148], NSCLC [53]
TIGIT	Т-лимфоциты, НК-клетки T lymphocytes, NK cells	PVR	антигенпрезентирующие клетки antigen presenting cells	НМРЛ [103], меланома [81], печеночно-клеточная карцинома [41] NSCLC [103], melanoma [81], hepatocellular carcinoma [41]
4-1BB	дендритные клетки, НК-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, нейтрофилы dendritic cells, NK cells, T lymphocytes, monocytes, neutrophils	4-1BBL	антигенпрезентирующие клетки antigen presenting cells	рак предстательной железы [160], РМЖ [8] prostate cancer [160], breast cancer [8]
GITR	Т-лимфоциты, дендритные клетки, НК-клетки T lymphocytes, dendritic cells, NK cells	GITRL	антигенпрезентирующие клетки antigen presenting cells	печеночно-клеточная карцинома, НМЛР, рак почки, плоскоклеточный рак кожи [128] hepatocellular carcinoma, NSCLC, renal cancer, squamous cell carcinoma of skin [128]

фильтрирующих опухоль клеток [35, 109, 112]. Взаимодействие PD-1 на Т-клетке с PD-1L на опухолевой клетке или АПК может эффективно ингибировать активацию Т-клетки и даже вызывать ее апоптоз, таким образом обеспечивая избегание опухолью иммунного распознавания и выживание последней [15, 64]. Использование ингибиторов PD-1/PD-1L предотвращает их взаимодействие друг с другом и обеспечивает распознавание и гибель опухолевой клетки. PD-L2 экспрессируется на клетках некоторых опухолей, зачастую совместно с PD-L1, а также на дендритных клетках, макрофагах и тучных клетках [7, 94]. Растворимый PD-1 (sPD-1) может выступать как конкурентный лиганд PD-1 на Т-клетках и блокировать его взаимодействие с PD-1L, способствуя противоопухолевому иммунитету [2, 4, 39, 86]. Так, использование аденовируса для переноса sPD-1 в клетки опухоли вызывало ее регресс [110]. Среди всех ИКТИ ингибиторы PD1/PD-L1 являются самой широко используемой группой препаратов. К ним относятся ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, ретифанлимаб. Данные об ИКТИ и их использовании в терапии опухолей представлены в таблице 3. M. Walankiewicz впервые оценила уровень экспрессии PD-1 и PD-1L на мононуклеарных лимфоцитах периферической крови 25 пациентов с установленным диагнозом «эндометриоз» [92].

Установлено, что Т-лимфоциты и В-лимфоциты периферической крови женщин с НГЭ обладают повышенной экспрессией PD-1 [59, 100], а содержание PD-L1 (sPD-L1) в их периферической крови было ниже [85], чем у здоровых женщин. Параллельно установлено, что экспрессия PD-1 и PD-1L эутопическим эндометрием женщин с НГЭ выше, чем таковая у здоровых женщин; при этом не обнаружено разницы экспрессии этих молекул эутопическим и эктопическим эндометрием [59, 100]. В других исследованиях описаны совершенно противоположные отмеченным выше данные о содержании sPD-1 и sPD-1L в периферической крови женщин с НГЭ и здоровых женщин [73, 80]. Такие противоречивые данные о концентрациях sPD-1L еще раз доказывают необходимость дальнейшего изучения роли PD-1 в патогенезе эндометриоза и его диагностической значимости.

### LAG-3/Gal-3

Следующая ингибиторная КТИ, схожая по своим функциям с CTLA-4 – LAG-3, продукт транскрипции гена-3, активирующего лимфоциты (*Lymphocyte activation gene 3*). Относится к белку семейства иммуноглобулинов, который оказывает множество влияний на Т-клетки и на-

ряду с CTLA-4 оказывает супрессорное действие. Белок LAG-3 экспрессируется на поверхности естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток [65]. LAG-3 взаимодействует с главным комплексом гистосовместимости II (МНС II), что приводит к подавлению пролиферации CD4<sup>+</sup>Т-клеток и секреции ими цитокинов [9, 44]. Для клеток меланомы доказано, что взаимодействие МНС II с LAG-3 позволяет им избежать не только атаку иммунных клеток, но и лекарственно-индуцированный апоптоз [45]. Помимо МНС II в качестве лиганда LAG-3 также выступает галектин-3 (Gal-3) и лектин синусоидальных эндотелиальных клеток печени (LSECtin) [49]. Взаимодействие LAG-3 с галектином-3 в свою очередь ведет к подавлению активности CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов [37]. Роль LSECtin наиболее изучена для клеток меланомы, где его взаимодействие с LAG-3 способствует росту опухоли за счет снижения активности Т-лимфоцитов [101]. Доказана роль данной КТИ в развитии аутоиммунных состояний: NOD-мыши (non-obese diabetes, модель диабета без ожирения) нокаутные по *Lag3*, кодирующему белок LAG-3, продемонстрировали усиленный инвазивный инсулит с более выраженной инфильтрацией островков Лангерганса CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитами [17]. Нам не удалось найти в литературе данных о роли LAG-3 в патогенезе эндометриоза. Вместе с тем широко изучена роль LAG-3 в патогенезе и терапии рака эндометрия и яичников [38, 47, 48, 108], что не исключает возможного участия этой КТИ в развитии такого опухолеподобного процесса, как НГЭ. Исследователи отмечают значительное повышение экспрессии Gal-3 клетками как эутопического, так и эктопического эндометрия, сопровождающейся сниженной активностью NK-клеток [102] и повышенным содержанием Gal-3 в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом [24]. В связи с недостаточными данными о роли LAG-3/Gal-3 в патогенезе НГЭ их изучение является перспективным направлением.

### Tim-3/Gal-9

Tim-3 экспрессируется на Т-лимфоцитах (преимущественно на CD4<sup>+</sup> и CD80<sup>+</sup>), дендритных клетках, макрофагах, естественных киллерах [43, 103]. Основным его лигандом является галектин-9 (Gal-9), взаимодействие с которым ведет к апоптозу Th1- и Th17-лимфоцитов [95, 114]. Роль Tim-3 в подавлении противоопухолевого иммунитета доказана для рака толстой кишки [113], мочевого пузыря [104], рака шейки матки [23], немелкоклеточного рака легкого [106]. Помимо широкого изучения взаимодействия Tim-3 с Gal-9 в онкологии есть исследования, посвящен-

ТАБЛИЦА 3. ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

TABLE 3. IMMUNE CHECKPOINTS INHIBITORS

Контрольная точка иммунитета Immune checkpoint	Препарат, блокирующий контрольную точку иммунитета Inhibitor of immune checkpoint	Опухоли, поддающиеся терапии препаратом Tumor treated with immune checkpoint inhibitor
CTLA-4	ипилимумаб ipilimumab	меланома [43], почечно-клеточный рак [22, 109], колоректальный рак [109], печеночно-клеточная карцинома [161], НМЛР [40], злокачественная мезотелиома плевры [108] melanoma [43], renal cellular cancer [22, 109], colorectal cancer [109], hepatocellular cancer [161], NSCLC [40], malignant pleural mesothelioma [108]
PD-1	ниволумаб nivolumab	меланома, НМЛР [127], печеночно-клеточная карцинома [45], почечно-клеточный рак [143] melanoma, NSCLC [127], hepatocellular cancer [45], renal cellular cancer [143]
	пембролизумаб pembrolisumab	РМЖ [113], меланома [83], НМЛР [5] breast cancer [113], melanoma [83], NSCLC [5]
	цемиплимаб cemiplimab	плоскоклеточный рак кожи [4] squamous cell cancer of the skin [4]
	ретифанлимаб retifanlimab	карцинома Меркеля [66] Merkel carcinoma [66]
PD-L1	атезолизумаб atesolisumab	уротелиальный рак [120], печеночно-клеточная карцинома [125] urothelial cancer [120], hepatocellular cancer [125]
	авелумаб avelumab	карцинома Меркеля [37] Merkel carcinoma [37]
	дурвалумаб durvalumab	уротелиальный рак [6], НМЛР [96] urothelial cancer [6], NSCLC [96]
LAG-3	эфтилагимод альфа eftilagimod alpha	РМЖ, меланома [9] breast cancer, melanoma [9]
	релатимаб relatimab	меланома [107] melanoma [107]
TIM-3	нет зарегистрированных препаратов, препараты в разработке no registered medicines, medicines are in development	
TIGIT	нет зарегистрированных препаратов, препараты в разработке no registered medicines, medicines are in development	
4-1BB	урелумаб urelumab	В-клеточная лимфома [126] B cell lymphoma [126]
	утомилумаб utomilumab	колоректальный рак [32] colorectal cancer [32]
GITR	нет зарегистрированных препаратов, препараты в разработке no registered medicines, medicines are in development	

ные изучению их роли в репродуктивной системе женщины. Так, в 2005 г. R.M. Paporici изучала уровень мРНК Gal-9 в ткани эндометрия в течение менструального цикла и на ранних стадиях беременности. В результате исследования были получены данные о нарастании концентрации мРНК Gal-9 во второй фазе менструального цикла и, в особенности, в период окна имплантации [77].

Подобные результаты заложили перспективу дальнейшего изучения Gal-9 в механизмах рецептивности эндометрия. В литературе освещена роль Tim-3/Gal-9 в регуляции иммунного ответа и развитии толерантности, в том числе и во время беременности [30, 78]. Показано, что экспрессия Tim-3 снижена на НК-клетках пациенток с привычным выкидышем, в то время как концентра-

ция его основного лиганда – Gal-9 повышена в периферической крови, что делает данные маркеры потенциальными предикторами успешного вынашивания беременности [60]. Впервые исследование уровня Gal-9 в крови пациенток с эндометриозом было проведено в 2017 г. R. Brubel и соавт. [21]. Они показали статистически значимое повышение уровня Gal-9 в крови пациенток с эндометриозом по сравнению с пациентками с другими доброкачественными гинекологическими заболеваниями (среди них: миома матки, кисты яичников, внематочная беременность, бесплодие неясной этиологии), а также по сравнению с женщинами без гинекологической патологии. Авторы продемонстрировали высокую чувствительность (94%) и специфичность (93,75%) уровня Gal-9 в периферической крови в качестве диагностического маркера эндометриоза [21]. Исследование 2022 г. также показало, что определение уровня Gal-9 в крови пациенток с эндометриозом имеет высокую чувствительность (100%) и специфичность (88,46%) [51]. Изучение роли взаимодействия Tim-3/ Gal-9 в патогенезе эндометриоза продолжили M. Meggyes и соавт., которые оценивали экспрессию указанных КТИ на мононуклеарных лимфоцитах перитонеальной жидкости и периферической крови женщин с эндометриозом [67]. Экспрессия Gal-9 была значительно повышена на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах и T-регуляторных клетках периферической крови по сравнению с контрольными женщинами. Помимо этого его значительно более высокая экспрессия была обнаружена на CD8<sup>+</sup>T-клетках, CD56<sup>+</sup>, CD56<sup>dim</sup>, CD56<sup>bright</sup> NK-клетках перитонеальной жидкости в сравнении с клетками периферической крови пациенток с эндометриозом. Также было установлено, что экспрессия Tim-3 на CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитах пациенток с НГЭ была значительно ниже в периферической крови по сравнению с перитонеальной жидкостью, что свидетельствует о сниженном влиянии Tim-3/Gal-9 на периферии по сравнению с полостью малого таза, где непосредственно происходит развитие эндометриоидных гетеротопий. В то же время на CD8<sup>+</sup>T-клетках перитонеальной жидкости экспрессия Tim-3 была значительно повышена. Общий уровень T-регуляторных клеток был ниже как перитонеальной жидкости, так и в периферической крови женщин с эндометриозом. Однако степень экспрессии на них данных белков была выше. Такой дисбаланс может являться отличительной характеристикой нарушения иммунной функции при эндометриозе. В противоположность T-регуляторным клеткам уровень экспрессии Tim-3 на NK-клетках был значительно ниже.

Как было отмечено выше, для женщин с эндометриозом характерно повышение концентрации Gal-9 как в крови, так и в перитонеальной жидкости [21]. Постоянное взаимодействие галектина со своим рецептором Tim-3 на NK-клетках может вызывать снижение экспрессии этого рецептора и, как следствие, дисфункцию NK-клеток, характерную для эндометриоза [52, 70]. Исследование 2019 г. продемонстрировало, что у пациенток с ВИЧ-инфекцией повышенная экспрессия Gal-9 на NK-клетках приводит к уменьшению продукции ими гранзима В, перфорина, гранулизына, и повышению синтеза интерферона-гамма [69]. Подобный механизм может лежать в основе сниженной цитотоксической активности естественных киллеров женщин с НГЭ.

#### **TIGIT**

Данная КТИ открыта впервые в 2009 г. и экспрессируется на поверхности T-лимфоцитов и естественных киллеров. Его основным лигандом является рецептор полиовируса (PVR) – CD155, при взаимодействии с которым происходит ингибирование T-лимфоцитов и снижение цитотоксической активности NK-клеток [62, 84]. Избегание иммунологического надзора с помощью данной КТИ доказано для меланомы [63], колоректального рака [71], печеночноклеточной карциномы [36]. В 2023 г. С. Li и соавт. опубликовали исследование, на основании результатов которого не было обнаружено различий в уровне экспрессии данной КТИ на поверхности CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов между пациентками с эндометриозом и контрольной группой [58].

Наиболее изученные КТИ, в том числе в контексте эндометриоза, были рассмотрены выше. Далее мы рассмотрим КТИ, для которых описана роль в патогенезе опухолей, но имеющих потенциальные перспективы и для патогенеза НГЭ.

#### **4-1BB**

Несмотря на свое открытие еще в 1989 г. КТИ 4-1BB (CD137) и ее роль в развитии заболеваний еще далеко не изучены. 4-1BB экспрессируется T-лимфоцитами, NK-клетками, дендритными клетками, гранулоцитами и макрофагами. В отличие от всех рассмотренных выше КТИ молекул, 4-1BB – костимуляторная молекула [90], которая взаимодействуя с лигандом 4-1BBL, экспрессируемым антигенпрезентирующей клеткой, приводит к активации T-лимфоцитов, включая цитотоксические, NK-клеток [111]. Блокирование специфическими антагонистическими антителами 4-1BB в эксперименте приводит к апоптозу вышеперечисленных клеток [31, 32]. Широко изучены агонисты 4-1BB и их противоопухолевые эффекты, которые действуют по противо-

ложному ИКТИ принципу [16, 33]. Нам не удалось найти в литературе данных, посвященных изучению 4-1BB при эндометриозе, однако его потенцирующее действие на цитотоксическую активность Т-клеток и естественных киллеров может оказаться перспективным патогенетически обоснованным направлением терапии НГЭ.

#### **GITR**

Глюкокортикоид-индуцируемый рецептор туморонекротического фактора GITR был впервые открыт в 1997 г. Данная КТИ преимущественно экспрессируется на Т-регуляторных лимфоцитах [42], в меньшей степени на CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитах, естественных киллерах и дендритных клетках [26]. В качестве его лиганда выступает GITRL, обнаруженный на поверхности АПК. Так же как и 4-1BB, GITR является костимулирующей молекулой. На сегодняшний день не существует зарегистрированных и разрешенных к использованию в терапии моноклональных антител к GITR. Экспериментальные данные демонстрируют их эффективное использование на мышах в терапии плоскоклеточного рака пищевода [98]. Нам не удалось найти в литературе данных, посвященных изучению GITR при эндометриозе, что не снижает его потенциальной роли в патогенезе НГЭ.

### **Заключение**

В связи с отсутствием высоко чувствительного и специфичного метода диагностики НГЭ поиск новых маркеров, наряду с поиском новых теорий возникновения этого заболевания, остается актуальной задачей для исследователей. Наличие общих черт у эндометриоза с опухолевым процессом является очевидным, в связи с чем роль КТИ в установке иммунологической толерантности при этой патологии является перспективным направлением изучения. Принимая во внимание теорию ретроградной менструации, следует отметить, что само по себе явление характерно для большинства женщин, однако наружный ге-

нитальный эндометриоз развивается лишь у некоторых из них. При попадании менструальной крови в перитонеальную полость у здоровых женщин реализуется адекватный иммунологический ответ, сопровождающийся активацией клеток врожденного и адаптивного иммунитета и препятствующий образованию эндометриоидных гетеротопий. Известно, что у пациенток с эндометриозом ответ иммунной системы недостаточный для подавления развития заболевания, что доказывают многочисленные исследования о снижении цитотоксической активности клеток среди данных больных. Главная функция КТИ заключается в подавлении активации иммунных клеток и, как следствие, выключении иммунологического надзора и прогрессии опухолей. Развитие эндометриоза возможно при наличии подобных нарушений местного иммунного ответа. Имеющиеся данные о дисбалансе экспрессии CTLA-4, PD-1, Tim-3, Gal-9 на иммунных клетках как периферической крови, так и перитонеальной жидкости подтверждают вовлечение этих молекул в патогенез заболевания. Использование ИКТИ может стать новым патогенетически обоснованным методом терапии НГЭ, механизм действия которого будет заключаться в индукции иммунного ответа. Помимо этого, отсутствие точного и малоинвазивного метода диагностики эндометриоза заставляет обратить внимание на галектин-9, чье достоверное увеличение концентрации в крови пациенток с эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами, показало высокую диагностическую ценность. Таким образом, КТИ иммунного ответа, доказавшие свою высокую значимость в патогенезе онкологических заболеваний и ставшие эффективным методом их терапии, являются многообещающим направлением и в рамках изучения эндометриоза, разделяющими большое число характеристик опухолевого процесса.

### **Список литературы / References**

1. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 395-406. [Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 395-406. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-395-406.
2. Герштейн Е.С., Уткин Д.О., Горячева И.О., Хуламханова М.М., Петрикова Н.А., Виноградов И.И., Алферов А.А., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников // Альманах клинической медицины, 2018. Т. 46. С. 690-698. [Gershtein E.S., Utkin D.O., Goryacheva I.O., Khulamkhanova M.M., Petrikova N.A., Vinogradov I.I., Alferov A.A., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Soluble forms of immune checkpoint

receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*, 2018, Vol. 46, pp. 690-698. (In Russ.)]

3. Даренская А.Д., Румянцев А.А., Гуторов С.Л., Тюляндина А.С. Эволюция системной лекарственной терапии диссеминированного рака эндометрия. Обзор литературы // Злокачественные опухоли, 2023. Т. 13, № 2. С. 80-98. [Darenskaya A.D., Rumyantsev A.A., Gutorov S.L., Tyulyandina A.S. Evolution of systemic therapy for disseminated endometrial cancer: literature review. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*, 2023, Vol.13, no. 2, pp. 80-98. (In Russ.)]

4. Ковалева О.В., Белова Т.П., Кушлинский Д.Н., Короткова Е.А., Подлесная П.А., Грачев А.Н., Зиновьев С.В., Терешкина И.В., Соколов Н.Ю., Кудлай Д.А., Кушлинский Н.Е. Растворимые формы контрольных точек иммунитета при раке яичников // Клиническая лабораторная диагностика, 2021. Т. 66, № 2. С. 80-86. [Kovaleva O.V., Belova T.P., Kushlinsky D.N., Korotkova E.A., Podlesnaya P.A., Grachev A.N., Zinoviev S.V., Tereshkina I.V., Sokolov N.Yu., Kudlai D.A., Kushlinsky N.E. Soluble forms of immune checkpoints in ovarian cancer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2021, Vol. 66, no. 2, pp. 80-86. (In Russ.)]

5. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О., Морозов А.А., Алферов А.А., Безжанова С.Д., Казанцева И.А., Базаев В.В., Матвеев В.Б. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клинико-морфологические корреляции // Онкоурология, 2019. Т. 15, № 1. С. 15-22. [Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Goryatcheva I.O., Morozov A.A., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Kazantseva I.A., Bazaev V.V., Matveev V.B. Soluble forms of the immune check-point receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in blood serum of patients with renal cell carcinoma: clinical and pathologic correlations. *Onkourologiya = Cancer Urology*, 2019, Vol. 15, no. 1, pp. 15-22. (In Russ.)]

6. Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // Современная онкология, 2021. Т. 23, № 2. С. 319-326. [Lyadova M.A., Lyadov V.K. Immune-mediated adverse events in immune checkpoint inhibitors therapy: literature review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2021, Vol. 23, no. 2, pp. 319-326. (In Russ.)]

7. Мансорунов Д.Ж., Алимов А.А., Апанович Н.В., Кузеванова А.Ю., Богущ Т.А., Стилиди И.С., Карпукхин А.В. Иммунотерапия рака желудка // Российский биотерапевтический журнал, 2019. Т. 18, № 4. С. 6-16. [Mansorunov D.Z., Alimov A.A., Apanovich N.V., Kuzevanova A.Yu., Bogush T.A., Stilidi I.S., Karpukhin A.V. Gastric cancer immunotherapy. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*, 2019, Vol. 18, no. 4, pp. 6-16. (In Russ.)]

8. Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования // Сеченовский вестник, 2019. Т. 10, № 4. С. 4-11. [Poddubskaya E.V., Sekacheva M.I., Guryanova A.A. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal*, 2019, Vol. 10, no. 4, pp. 4-11. (In Russ.)]

9. Цепелев В.Л., Четверяков А.В. Патогенетическое значение Lag-3 у пациентов с колоректальным раком // Российские биомедицинские исследования, 2023. Т. 8, № 2. С. 12-17. [Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Pathogenetic significance of LAG-3 in patients with colorectal cancer. *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research*, 2023, Vol. 8, no. 2, pp. 12-17. (In Russ.)]

10. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // Безопасность и риск фармакотерапии, 2020. Т. 8, № 1. С. 9-22. [Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu., Kaperko D.A., Kutekhova G.V. Immune checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumour agents. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 8, no. 1, pp. 9-22. (In Russ.)]

11. Abdala-Saleh N., Lugassy J., Shivakumar-Kalvhati A., Turkey A., Abu Ras S., Razon H., Berger N., Bar-On D., Bar-On Y., Taura T., Wilson D., Karin N. PD-1 and CTLA-4 serve as major gatekeepers for effector and cytotoxic T-cell potentiation by limiting a CXCL9/10-CXCR3-IFN $\gamma$  positive feedback loop. *Front. Immunol.*, 2024, Vol. 15, 1452212. doi: 10.3389/fimmu.2024.1452212.

12. Abramiuk M., Bebnowska D., Hryniewicz R., Polak P.N.G., Kotarski J., Rolinski J., Grywalska E. CLTA-4 Expression is associated with the maintenance of chronic inflammation in endometriosis and infertility. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 3, 487. 10.3390/cells10030487.

13. Abramiuk M., Frankowska K., Kulak K., Tarkowski R., Mertowska P., Mertowski S., Grywalska E. Possible Correlation between Urocortin 1 (Ucn1) and immune parameters in patients with endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 9, 7787. doi: 10.3390/ijms24097787.

14. Agic A., Djalali S., Wolfler M.M., Halis G., Diedrich K., Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod. Sci.*, 2008, Vol. 15, no. 9, pp. 906-911.

15. Akinboro O., Larkins E., Pai-Scherf L.H., Mathieu L.N., Ren Y., Cheng J., Fiero M.H., Fu W., Bi Y., Kalavar S., Jafri S., Mishra-Kalyani P.S., Fourie Zirkelbach J., Li H., Zhao H., He K., Helms W.S., Chuk M.K., Wang M., Bulatao I.,

Herz J., Osborn B.L., Xu Y., Liu J., Gong Y., Sickafuse S., Cohen R., Donoghue M., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. FDA Approval Summary: Pembrolizumab, Atezolizumab, and Cemiplimab-rwlc as Single Agents for First-Line Treatment of Advanced/Metastatic PD-L1-High NSCLC. *Clin Cancer Res.*, 2022, Vol. 28, no. 11, pp. 2221-2228.

16. Alsharedi M., Srivastava R., Elmsherghe N. Durvalumab for the treatment of urothelial carcinoma. *Drugs Today (Barc.)*, 2017, Vol. 53, no. 12, pp. 647-652.

17. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A., Nazeran T.M., Noe M., Horlings H.M., Lum A., Jones S., Senz J., Seckin T., Ho J., Wu R.C., Lac V., Ogawa H., Tessier-Cloutier B., Alhassan R., Wang A., Wang Y., Cohen J.D., Wong F., Hasanovic A., Orr N., Zhang M., Popoli M., McMahon W., Wood L.D., Mattox A., Allaire C., Segars J., Williams C., Tomasetti C., Boyd N., Kinzler K.W., Gilks C.B., Diaz L., Wang T.L., Vogelstein B., Yong P.J., Huntsman D.G., Shih I.M. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 376, no. 19, pp. 1835-1848.

18. Arabpour M., Ghods A., Shariat M., Talei A.R., Mehdipour F., Ghaderi A. Correlation of 4-1BBL<sup>+</sup> B Cells in Tumor Draining Lymph Nodes with Pathological Characteristics of Breast Cancer. *Iran J. Immunol.*, 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 108-116.

19. Atkinson V., Khattak A., Haydon A., Eastgate M., Roy A., Prithviraj P., Mueller C., Brignone C., Triebel F. Eftilagimod alpha, a soluble lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) protein plus pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 2, e001681. doi: 10.1136/jitc-2020-001681.

20. Azimnasab-Sorkhabi P., Soltani-Asl M., Kfoury Junior J.R. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) as an undetermined tool in tumor cells. *Hum. Cell*, 2023, Vol. 36, no. 4, pp. 1225-1232.

21. Baptista M.Z., Sarian L.O., Derchain S.F., Pinto G.A., Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Hum. Pathol.*, 2016, Vol. 47, no. 1, pp. 78-84.

22. Bardhan K., Anagnostou T., Boussiotis V.A. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 550. doi: 10.3389/fimmu.2016.00550.

23. Barra F., Ferro Desideri L., Leone Roberti Maggiore U., Gaetano Vellone V., Maramai M., Scala C., Ferrero S. Endometriosis classification and the role of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms as a therapeutic target. *Int. J. Fertil. Steril.*, 2020, Vol. 14, no. 1, pp. 76-77.

24. Bartkowiak T., Curran M.A. 4-1BB Agonists: multi-potent potentiators of tumor immunity. *Front. Oncol.*, 2015, Vol. 5, 117. doi: 10.3389/fonc.2015.00117.

25. Bettini M., Szymczak-Workman A.L., Forbes K., Castellaw A.H., Selby M., Pan X., Drake C.G., Korman A.J., Vignali D.A. Cutting edge: accelerated autoimmune diabetes in the absence of LAG-3. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, no. 7, pp. 3493-3498.

26. Borrelli G.M., Abrao M.S., Mechsner S. Can chemokines be used as biomarkers for endometriosis? A systematic review. *Hum. Reprod.*, 2014, Vol. 29, no. 2, pp. 253-266.

27. Brinton L.A., Gridley G., Persson I., Baron J., Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, Vol. 176, no. 3, pp. 572-579.

28. Brinton L.A., Sakoda L.C., Sherman M.E., Frederiksen K., Kjaer S.K., Graubard B.I., Olsen J.H., Møller M.L. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005, Vol. 14, no. 12, pp. 2929-2935.

29. Brubel R., Bokor A., Pohl A., Schilli G.K., Szereday L., Bacher-Szamuely R., Rigo J. Jr., Polgar B. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. *Fertil. Steril.*, 2017, Vol. 108, no. 6, pp. 1016-1025e2.

30. Burghaus S., Drazic P., Wolfler M., Mechsner S., Zeppernick M., Meinhold-Heerlein I., Mueller M.D., Rothmund R., Vigano P., Becker C.M., Zondervan K.T., Beckmann M.W., Fasching P.A., Berner-Gatz S., Grunewald F.S., Hund M., Kastner P., Klammer M., Laubender R.P., Wegmeyer H., Wienhues-Thelen U.H., Renner S.P. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2023, Vol. 164, no. 1, pp. 305-314.

31. Cakir Y., Talu C.K., Trabulus D.C., Mermut O. The immunohistochemical Galectin-3 expression in tumor and cancer-associated fibroblasts in invasive ductal carcinomas of breast and their relationship with clinicopathological parameters. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 2023, Vol. 66, no. 3, pp. 456-464.

32. Canales Rojas R. Update on immunotherapy for renal cancer. *Medwave*, 2021, Vol. 21, no. 5, e8202. doi: 10.5867/medwave.2021.05.8202.

33. Cao Y., Zhou X., Huang X., Li Q., Gao L., Jiang L., Huang M., Zhou J. Tim-3 expression in cervical cancer promotes tumor metastasis. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 1, e53834. doi: 10.1371/journal.pone.0053834.

34. Caserta D., Di Benedetto L., Bordi G., D'Ambrosio A., Moscarini M. Levels of Galectin-3 and Stimulation Expressed Gene 2 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.*, 2014, Vol. 30, no. 12, pp. 877-880.

35. Chambers C.A., Kuhns M.S., Egen J.G., Allison J.P. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 19, pp. 565-594.

36. Chattopadhyay S., Chakraborty N.G. GITR expression on T-cell receptor-stimulated human CD8 T cell in a JNK-dependent pathway. *Indian J. Hum. Genet.*, 2009, Vol. 15, no. 3, pp. 121-124.

37. Chen S., Liu Y., Zhong Z., Wei C., Liu Y., Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1134663. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134663.
38. Chen T., Wei J.L., Leng T., Gao F., Hou S.Y. The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021, Vol. 35, no. 9, e23947. doi: 10.1002/jcla.23947.
39. Chen W.C., Cheng C.M., Liao W.T., Chang T.C. Urinary Biomarkers for Detection of Clinical Endometriosis or Adenomyosis. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 4, 833. doi: 10.3390/biomedicines10040833.
40. Chen X., Du Y., Hu Q., Huang Z. Tumor-derived CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. *Pathol. Res. Pract.*, 2017, Vol. 213, no. 3, pp. 245-249.
41. Chen Z., Huang J., Kwak-Kim J., Wang W. Immune checkpoint inhibitors and reproductive failures. *J. Reprod. Immunol.*, 2023, Vol. 156, 103799. doi: 10.1016/j.jri.2023.103799.
42. Cheng L.S., Cheng Y.F., Liu W.T., Shen A., Zhang D., Xu T., Yin W., Cheng M., Ma X., Wang F., Zhao Q., Zeng X., Zhang Y., Shen G. A humanized 4-1BB-targeting agonistic antibody exerts potent antitumor activity in colorectal cancer without systemic toxicity. *J. Transl. Med.*, 2022, Vol. 20, no. 1, 415. doi: 10.1186/s12967-022-03619-w.
43. Chester C., Ambulkar S., Kohrt H.E. 4-1BB agonism: adding the accelerator to cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2016, Vol. 65, no. 10, pp. 1243-1248.
44. Chester C., Sanmamed M.F., Wang J., Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. *Blood*, 2018, Vol. 131, no. 1, pp. 49-57. doi: 10.1007/s00262-016-1829-2.
45. Choi Y.S., Kim S., Oh Y.S., Cho S., Hoon Kim S. Elevated serum interleukin-32 levels in patients with endometriosis: A cross-sectional study. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2019, Vol. 82, no. 2, e13149. doi: 10.1111/aji.13149.
46. Claus C., Ferrara-Koller C., Klein C. The emerging landscape of novel 4-1BB (CD137) agonistic drugs for cancer immunotherapy. *MAbs*, 2023, Vol. 15, no. 1, 2167189. doi: 10.1080/19420862.2023.2167189.
47. Collins J.M., Gulley J.L. Product review: avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2019, Vol. 15, no. 4, pp. 891-908.
48. Contardi E., Palmisano G.L., Tazzari P.L., Martelli A.M., Fala F., Fabbi M., Kato T., Lucarelli E., Donati D., Polito L., Bolognesi A., Ricci F., Salvi S., Gargaglione V., Mantero S., Alberghini M., Ferrara G.B., Pistillo M.P. CTLA-4 is constitutively expressed on tumor cells and can trigger apoptosis upon ligand interaction. *Int. J. Cancer*, 2005, Vol. 117, no. 4, pp. 538-550.
49. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C., Hwu W.J., Weber J.S., Ribas A., Hodi F.S., Joshua A.M., Kefford R., Hersey P., Joseph R., Gangadhar T.C., Dronca R., Patnaik A., Zarour H., Roach C., Toland G., Lunceford J.K., Li X.N., Emancipator K., Dolled-Filhart M., Kang S.P., Ebbinghaus S., Hamid O. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, no. 34, pp. 4102-4109.
50. De Mello R.A.B., Voscaboinik R., Luciano J.V.P., Cremonese R.V., Amaral G.A., Castelo-Branco P., Antoniou G. Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Lacking Driver Mutations and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*, 2021, Vol. 14, no. 1, 122. doi: 10.3390/cancers14010122.
51. Duan X., Liu J., Cui J., Ma B., Zhou Q., Yang X., Lu Z., Du Y., Su C. Expression of TIGIT/CD155 and correlations with clinical pathological features in human hepatocellular carcinoma. *Mol. Med. Rep.*, 2019, Vol. 20, no. 4, pp. 3773-3781.
52. Dunic J., Dabelic S., Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, Vol. 1760, no. 4, pp. 616-635.
53. Eggermont A.M., Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur. J. Cancer*, 2011, Vol. 47, no. 14, pp. 2150-2157.
54. Eurich K., De La Cruz P., Laguna A., Woodman M., McAdams J., Lips E., Ebot J., DiSilvestro J., Ribeiro J., James N. Multiplex serum immune profiling reveals circulating LAG-3 is associated with improved patient survival in high grade serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2023, Vol. 174, pp. 200-207.
55. Finkelmeier F., Waidmann O., Trojan J. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2018, Vol. 18, no. 12, pp. 1169-1175.
56. Geng H., Zhang G.M., Xiao H., Yuan Y., Li D., Zhang H., Qiu H., He Y.F., Feng Z.H. HSP70 vaccine in combination with gene therapy with plasmid DNA encoding sPD-1 overcomes immune resistance and suppresses the progression of pulmonary metastatic melanoma. *Int. J. Cancer*, 2006, Vol. 118, no. 11, pp. 2657-2664.
57. Gu Q., Li J., Chen Z., Zhang J., Shen H., Miao X., Zhou Y., Xu X., He S. Expression and Prognostic Significance of PD-L2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front. Oncol.*, 2021, Vol. 11, 664032. doi: 10.3389/fonc.2021.664032.
58. Guney G., Taskin M.I., Lagana A.S., Tolu E., Aslan F., Hismiogullari A.A., Kaya C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum level: A potential noninvasive biomarker of endometriosis? *Medicine (Baltimore)*, 2023, Vol. 102, no. 41, e35539. doi: 10.1097/MD.00000000000035539.
59. Guo B., Chen J.H., Zhang J.H., Fang Y., Liu X.J., Zhang J., Zhu H.Q., Zhan L. Pattern-recognition receptors in endometriosis: A narrative review. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1161606. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161606.
60. Gurney A.L., Marsters S.A., Huang R.M., Pitti R.M., Mark D.T., Baldwin D.T., Gray A.M., Dowd A.D., Brush A.D., Heldens A.D., Schow A.D., Goddard A.D., Wood W.I., Baker K.P., Godowski P.J., Ashkenazi A.

Identification of a new member of the tumor necrosis factor family and its receptor, a human ortholog of mouse GITR. *Curr. Biol.*, 1999, Vol. 9, no. 4, pp. 215-218.

61. Hafler D.A., Kuchroo V. TIMs: central regulators of immune responses. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, no. 12, pp. 2699-2701.

62. Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M., Okazaki T., Tanaka Y., Yamaguchi K., Higuchi T., Yagi H., Takakura K., Minato N., Honjo T., Fujii S. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2007, Vol. 104, no. 9, pp. 3360-3365.

63. He Y., Jia K., Dziadziszko R., Zhao S., Zhang X., Deng J., Wang H., Hirsch F.R., Zhou C. Galectin-9 in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2019, Vol. 136, pp. 80-85.

64. He Y., Rivard C.J., Rozeboom L., Yu H., Ellison K., Kowalewski A., Zhou C., Hirsch F.R. Lymphocyte-activation gene-3, an important immune checkpoint in cancer. *Cancer Sci.*, 2016, Vol. 107, no. 9, pp. 1193-1197.

65. Hemon P., Jean-Louis F., Ramgolam K., Brignone C., Viguier M., Bachelez H., Triebel F., Charron D., Aoudjit F., Al-Daccak R., Michel L. MHC class II engagement by its ligand LAG-3 (CD223) contributes to melanoma resistance to apoptosis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 9, pp. 5173-5183.

66. Hicks C., Leonardi M., Chua X.Y., Mari-Breidt L., Espanda M., El-Omar E.M., Condous G., El-Assaad F. Oral, Vaginal, and Stool Microbial Signatures in Patients with Endometriosis as Potential Diagnostic Non-Invasive Biomarkers: A Prospective Cohort Study. *BJOG*, 2024. doi: 10.1111/1471-0528.17979.

67. Hong J.H., Cho H.W., Ouh Y.T., Lee J.K., Chun Y. Lymphocyte activation gene (LAG)-3 is a potential immunotherapeutic target for microsatellite stable, programmed death-ligand 1 (PD-L1)-positive endometrioid endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.*, 2023, Vol. 34, no. 2, e18. doi: 10.3802/jgo.2023.34.e18.

68. Huang R.Y., Francois A., McGray A.R., Miliotto A., Odunsi K. Compensatory upregulation of PD-1, LAG-3, and CTLA-4 limits the efficacy of single-agent checkpoint blockade in metastatic ovarian cancer. *Oncoimmunology*, 2017, Vol. 6, no. 1, e1249561. doi: 10.1080/2162402X.2016.1249561.

69. Huo J.L., Wang Y.T., Fu W.J., Lu N., Liu Z.S. The promising immune checkpoint LAG-3 in cancer immunotherapy: from basic research to clinical application. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 956090. doi: 10.3389/fimmu.2022.956090.

70. Incognito G.G., Di Guardo F., Gulino F.A., Genovese F., Benvenuto D., Lello C., Palumbo M. Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *Int. J. Fertil. Steril.*, 2023, Vol. 17, no. 4, pp. 226-230.

71. Jansa V., Pusic Novak M., Ban Frangez H., Rizner T.L. TGFBI as a candidate biomarker for non-invasive diagnosis of early-stage endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2023, Vol. 38, no. 7, pp. 1284-1296.

72. Jarollahi S., Chaichian S., Jarollahi A., Hajmohammadi R., Mashayekhi R., Shahmohammadi F., Eslamivaghar M., Ghasemi Z. The Diagnostic Accuracy of Galectin-9 for Diagnosis of Endometriosis in Comparison with Laparoscopy. *J. Reprod. Infertil.*, 2022, Vol. 23, no. 4, pp. 271-278.

73. Jeung I., Cheon K., Kim M.R. Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis. *Biomed Res. Int.*, 2016, Vol. 2016, e2916070. doi: 10.1155/2016/2916070.

74. Jiang J., Jiang Z., Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, Vol. 35, no. 7, pp. 571-575. doi: 10.1080/09513590.2018.1554034.

75. Jolicoeur C., Boutouil M., Drouin R., Paradis I., Lemay A., Akoum A. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. *Am. J. Pathol.*, 1998, Vol. 152, no. 1, pp. 125-133.

76. Kang C. Retifanlimab: First Approval. *Drugs*, 2023, Vol. 83, no. 8, pp. 731-737.

77. Kang Y.J., Jeung I.C., Park A., Park Y.J., Jung H., Kim T.D., Lee H.G., Choi I., Yoon S.R. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum. Reprod.*, 2014, Vol. 29, no. 10, pp. 2176-2189.

78. Kaya C., Alay I., Guraslan H., Gedikbasi A., Ekin M., Ertas Kaya S., Oral E., Yasar L. The Role of Serum Caspase 3 Levels in Prediction of Endometriosis Severity. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2018, Vol. 83, no. 6, pp. 576-585.

79. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 26, pp. 677-704.

80. Kimber-Trojnar Z., Pilszyk A., Niebrzydowska M., Pilszyk Z., Ruzala M., Leszczynska-Gorzela B. The potential of non-invasive biomarkers for early diagnosis of asymptomatic patients with endometriosis. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 13, e2762. doi: 10.3390/jcm10132762.

81. Kong F., Jin M., Cao D., Jia Z., Liu Y., Jiang J. Galectin-3 not Galectin-9 as a candidate prognosis marker for hepatocellular carcinoma. *PeerJ*, 2020, Vol. 8, e9949. doi: 10.7717/peerj.9949.

82. Kovalak E.E., Karacan T., Zengi O., Karabay Akgul O., Ozyurek S.E., Guraslan H. Evaluation of new biomarkers in stage III and IV endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2023, Vol. 39, no. 1, 2217290. doi: 10.1080/09513590.2023.2217290.

83. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 182, no. 2, pp. 459-465.

84. Laudanski P, Rogalska G, Warzecha D, Lipa M, Manka G, Kiecka M, Spaczynski R, Piekarski P, Banaszewska B, Jakimiuk A, Issat T, Rokita W, Mlodawski J, Szubert M, Sieroszewski P, Raba G, Szczupak K, Kluz T, Kluza M, Neuman T, Adler P, Peterson H, Salumets A, Wielgos M. Autoantibody screening of plasma and peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2023, Vol. 38, no. 4, pp. 629-643.
85. Lee M.Y., Kim S.H., Oh Y.S., Heo S.H., Kim K.H., Chae H.D., Kim C.H., Kang B.M. Role of interleukin-32 in the pathogenesis of endometriosis: in vitro, human and transgenic mouse data. *Hum. Reprod.*, 2018, Vol. 33, no. 5, pp. 807-816.
86. Li C., Zhou J., Shao J., Yuan L., Cheng Q., Wang L., Duan Z. Decrease in CD226 expression on CD4(+) T cells in patients with endometriosis. *Biosci. Trends*, 2023, Vol. 17, no. 2, pp. 168-171.
87. Li J., Yan S., Li Q., Huang Y., Ji M., Jiao X., Yuan M., Wang G. Macrophage-associated immune checkpoint CD47 blocking ameliorates endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.*, 2022, Vol. 28, no. 5, gaac010. doi: 10.1093/molehr/gaac010.
88. Li Y., Zhang J., Zhang D., Hong X., Tao Y., Wang S., Xu Y., Piao H., Yin W., Yu M., Zhang Y., Fu Q., Li D., Chang X., Du M. Tim-3 signaling in peripheral NK cells promotes maternal-fetal immune tolerance and alleviates pregnancy loss. *Sci. Signal*, 2017, Vol. 10, no. 498, eaah4323. doi: 10.1126/scisignal.aah4323.
89. Liu Q., Ma P., Liu L., Ma G., Ma J., Liu X., Liu Y., Lin W., Zhu Y. Evaluation of PLGA containing anti-CTLA4 inhibited endometriosis progression by regulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg cells in peritoneal fluid of mouse endometriosis model. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2017, Vol. 96, pp. 542-550.
90. Lozano E., Dominguez-Villar M., Kuchroo V., Hafler D.A. The TIGIT/CD226 axis regulates human T cell function. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 8, pp. 3869-3875.
91. Mahnke K., Enk A.H. TIGIT-CD155 Interactions in Melanoma: A Novel Co-Inhibitory Pathway with Potential for Clinical Intervention. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, no. 1, pp. 9-11.
92. Man Y., Dai C., Guo Q., Jiang L., Shi Y. A novel PD-1/PD-L1 pathway molecular typing-related signature for predicting prognosis and the tumor microenvironment in breast cancer. *Discov. Oncol.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 59. doi: 10.1007/s12672-023-00669-4.
93. Martin-Liberal J., Kordbacheh T., Larkin J. Safety of pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2015, Vol. 14, no. 6, pp. 957-964.
94. Martire F.G., Russo C., Selntigia A., Nocita E., Soreca G., Lazzeri L., Zupi E., Exacoustos C. Early noninvasive diagnosis of endometriosis: dysmenorrhea and specific ultrasound findings are important indicators in young women. *Fertil. Steril.*, 2023, Vol. 119, no. 3, pp. 455-464.
95. Maruhashi T., Sugiura D., Okazaki I.M., Okazaki T. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J. Immunother. Cancer*, 2020, Vol. 8, no. 2, e001014. doi: 10.1136/jitc-2020-001014.
96. Matalliotakis I., Neonaki M., Zolindaki A., Hassan E., Georgoulas V., Koumantakis E. Changes in immunologic variables (TNF-a, sCD8 and sCD4) during danazol treatment in patients with endometriosis. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 1997, Vol. 42, no. 3, pp. 211-214.
97. Matsubara E., Shinchi Y., Komohara Y., Yano H., Pan C., Fujiwara Y., Ikeda K., Suzuki M. PD-L2 overexpression on tumor-associated macrophages is one of the predictors for better prognosis in lung adenocarcinoma. *Med. Mol. Morphol.*, 2023, Vol. 56, no. 4, pp. 250-256.
98. Meggyes M., Szereday L., Bohonyi N., Koppan M., Szegedi S., Marics-Kutas A., Marton M., Totsimon A., Polgar B. Different Expression Pattern of TIM-3 and Galectin-9 Molecules by Peripheral and Peritoneal Lymphocytes in Women with and without Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 7, 2343. doi: 10.3390/ijms21072343.
99. Mikus M., Goldstajn M.S., Brlecic I., Dumancic S., Lagana A.S., Chiantera V., Vujic G., Coric M. CTLA4-Linked Autoimmunity in the Pathogenesis of Endometriosis and Related Infertility: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 18, 10902. doi: 10.3390/ijms231810902.
100. Motamedi M., Shahbaz S., Fu L., Dunsmore G., Xu L., Harrington R., Houston S., Elahi S. Galectin-9 Expression Defines a Subpopulation of NK Cells with Impaired Cytotoxic Effector Molecules but Enhanced IFN-gamma Production, Dichotomous to TIGIT, in HIV-1 Infection. *Immunohorizons*, 2019, Vol. 3, no. 11, pp. 531-546.
101. Muharam R., Bustami A., Gusti Mansur I., Zulkifli Jacob T., Giustiniani J., Schiavon V., Bensussan A. Cytotoxic activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with endometriosis: A cross-sectional study. *Int. J. Reprod. Biomed.*, 2022, Vol. 20, no. 8, pp. 691-700.
102. Murakami D., Matsuda K., Iwamoto H., Mitani Y., Mizumoto Y., Nakamura Y., Matsuzaki I., Iwamoto R., Takahashi Y., Kojima F., Murata S.I., Yamaue H. Prognostic value of CD155/TIGIT expression in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 2022, Vol. 17, no. 3, e0265908. doi: 10.1371/journal.pone.0265908.
103. Mutti L., Valle M.T., Balbi B., Orengo A.M., Lazzaro A., Alciato P., Gatti E., Betta P.G., Pozzi E. Primary human mesothelioma cells express class II MHC, ICAM-1 and B7-2 and can present recall antigens to autologous blood lymphocytes. *Int. J. Cancer*, 1998, Vol. 78, no. 6, pp. 740-749.
104. Naseri S., Rosenberg-Hasson Y., Maecker H.T., Avrutsky M.I., Blumenthal P.D. A cross-sectional study comparing the inflammatory profile of menstrual effluent vs. peripheral blood. *Health Sci. Rep.*, 2023, Vol. 6, no. 1, e1038. doi: 10.1002/hsr.2.1038.

105. Nasr S., Haddad F.G., Khazen J., Kattan J., Trak-Smayra V. PD-L1 protein expression by Combined Positive Score (CPS) in patients with muscle invasive or advanced urothelial carcinoma: a single institution experience. *BMC Cancer*, 2023, Vol. 23, no. 1, 817. doi: 10.1186/s12885-023-11299-y.
106. Neumann M., Murphy N., Seetharamu N. The Evolving Role of PD-L1 Inhibition in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Durvalumab and Avelumab. *Cancer Med. J.*, 2022, Vol. 5, no. 1, pp. 31-45.
107. Nomi T., Sho M., Akahori T., Hamada K., Kubo A., Kanehiro H., Nakamura S., Enomoto K., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, no. 7, pp. 2151-2157.
108. Oksasoglu B., Hepokur C., Misir S., Yildiz C., Sonmez G., Yanik A. Determination of PD-1 expression in peripheral blood cells in patients with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 2021, Vol. 37, no. 2, pp. 157-161.
109. Olkowska-Truchanowicz J., Bialoszewska A., Zwierzchowska A., Sztokfisz-Ignasiak A., Janiuk I., Dabrowski F., Korczak-Kowalska G., Barcz E., Bocian K., Malejczyk J. Peritoneal Fluid from Patients with Ovarian Endometriosis Displays Immunosuppressive Potential and Stimulates Th2 Response. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 15, 8134. doi: 10.3390/ijms22158134.
110. Ortiz C.N., Torres-Reveron A., Appleyard C.B. Metabolomics in endometriosis: challenges and perspectives for future studies. *Reprod. Fertil.*, 2021, Vol. 2, no. 2, pp. R35-R50.
111. Othman Eel D., Hornung D., Salem H.T., Khalifa E.A., El-Metwally T.H., Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2008, Vol. 137, no. 2, pp. 240-246.
112. Othman E.R., Hornung D., Hussein M., Abdelaal I.I., Sayed A.A., Fetih A.N., Al-Hendy A. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in the serum of endometriosis patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2016, Vol. 200, pp. 1-5.
113. Oyama R., Kanayama M., Mori M., Matsumiya H., Taira A., Shinohara S., Takenaka M., Yoneda K., Kuroda K., Tanaka F. CD155 expression and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Oncol. Lett.*, 2022, Vol. 23, no. 5, 166. doi: 10.3892/ol.2022.13286
114. Pan H.Y., Wan J. Serum HSF1 is upregulated in endometriosis patients and serves as a potential diagnostic biomarker. *Kaohsiung J. Med. Sci.*, 2023, Vol. 39, no. 10, pp. 1045-1051.
115. Popovici R.M., Krause M.S., Germeyer A., Strowitzki T., von Wolff M. Galectin-9: a new endometrial epithelial marker for the mid- and late-secretory and decidual phases in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, Vol. 90, no. 11, pp. 6170-6176.
116. Qi H., Li Y., Liu X., Jiang Y., Li Z., Xu X., Zhang H., Hu X. Tim-3 regulates the immunosuppressive function of decidual MDSCs via the Fyn-STAT3-C/EBPbeta pathway during *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS Pathog.*, 2023, Vol. 19, no. 4, e1011329. doi: 10.1371/journal.ppat.1011329.
117. Raschi E., Comito F., Massari F., Gelsomino F. Relatlimab and nivolumab in untreated advanced melanoma: insight into RELATIVITY. *Immunotherapy*, 2023, Vol. 15, no. 2, pp. 85-91.
118. Rondon L., Fu R., Patel M.R. Success of checkpoint blockade paves the way for novel immune therapy in malignant pleural mesothelioma. *Cancers (Basel)*, 2023, Vol. 15, no. 11, 2940. doi: 10.3390/cancers15112940.
119. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res*, 2019, Vol. 38, no. 1, 255. doi: 10.1186/s13046-019-1259-z.
120. Sansone A.M., Hisrich B.V., Young R.B., Abel W.F., Bowens Z., Blair B.B., Funkhouser A.T., Schammel D.P., Green L.J., Lessey B.A., Blenda A.V. Evaluation of BCL6 and SIRT1 as non-invasive diagnostic markers of endometriosis. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 2021, Vol. 43, no. 3, pp. 1350-1360.
121. Santoso B., Sa'adi A., Dwiningasih S.R., Tunjungseto A., Widyanugraha M.Y.A., Mufid A.F., Rahmawati N.Y., Ahsan F. Soluble immune checkpoints CTLA-4, HLA-G, PD-1, and PD-L1 are associated with endometriosis-related infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2020, Vol. 84, no. 4, e13296. doi: 10.1111/aji.13296.
122. Shafrir A.L., Farland L.V., Shah D.K., Harris H.R., Kvaskoff M., Zondervan K., Missmer S.A. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2018, Vol. 51, pp. 1-15.
123. Shah M., Osgood C.L., Amatya A.K., Fiero M.H., Pierce W.F., Nair A., Herz J., Robertson K.J., Mixer B.D., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Amiri-Kordestani L. FDA approval summary: pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2022, Vol. 28, no. 24, pp. 5249-5253.
124. Shiges N., Kvaskoff M., Kirtley S., Feng Q., Fang H., Knight J.C., Missmer S.A., Rahmioglu N., Zondervan K.T., Becker C.M. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2019, Vol. 25, no. 4, pp. 486-503.
125. Simone R., Pesce G., Antola P., Rumbullaku M., Bagnasco M., Bizzaro N., Saverino D. The soluble form of CTLA-4 from serum of patients with autoimmune diseases regulates T-cell responses. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 215763. doi: 10.1155/2014/215763.

126. Souza D.S., Macheroni C., Pereira G.J.S., Vicente C.M., Porto C.S. Molecular regulation of prostate cancer by Galectin-3 and estrogen receptor. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2023, Vol. 14, 1124111. doi: 10.3389/fendo.2023.1124111.
127. Stanietzky N., Simic H., Arapovic J., Toporik A., Levy O., Novik A., Levine Z., Beiman M., Dassa L., Achdout H., Stern-Ginossar N., Tsukerman P., Jonjic S., Mandelboim O. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, Vol. 106, no. 42, pp. 17858-17863.
128. Stasenko M., Smith E., Yeku O., Park K.J., Laster I., Lee K., Walderich S., Spriggs E., Rueda B., Weigelt B., Zamarin D., Rao T.D., Spriggs D.R. Targeting galectin-3 with a high-affinity antibody for inhibition of high-grade serous ovarian cancer and other MUC16/CA-125-expressing malignancies. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 3718. doi: 10.1038/s41598-021-82686-3.
129. Suszczyk D., Skiba W., Zardzewialy W., Pawlowska A., Wlodarczyk K., Polak G., Tarkowski R., Wertel I. Clinical Value of the PD-1/PD-L1/PD-L2 Pathway in Patients Suffering from Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 19, 11607. doi: 10.3390/ijms231911607.
130. Suzman D.L., Agrawal S., Ning Y.M., Maher V.E., Fernandes L.L., Karuri S., Tang S., Sridhara R., Schroeder J., Goldberg K.B., Ibrahim A., McKee A.E., Pazdur R., Beaver J.A. FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. *Oncologist*, 2019, Vol. 24, no. 4, pp. 563-569.
131. Sznol M. Blockade of the B7-H1/PD-1 pathway as a basis for combination anticancer therapy. *Cancer J.*, 2014, Vol. 20, no. 4, pp. 290-295.
132. Tahermanesh K., Hakimpour S., Govahi A., Rokhgireh S., Mehdizadeh M., Minaeian S., Barati M., Chaichian S., Kashi A.M., Nassiri S., Eslahi N., Ajdary M., Ahmadi M. Evaluation of expression of biomarkers of PLAGL1 (ZAC1), microRNA, and their non-coding RNAs in patients with endometriosis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.*, 2023, Vol. 52, no. 4, 102568. doi: 10.1016/j.jogoh.2023.102568.
133. Tanaka E., Sendo F., Kawagoe S., Hiroi M. Decreased natural killer cell activity in women with endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1992, Vol. 34, no. 1, pp. 27-30.
134. Tang T., Lai H., Huang X., Gu L., Shi H. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2021, Vol. 47, no. 4, pp. 1441-1450.
135. Tella S.H., Kommalapati A., Mahipal A., Jin Z. First-Line Targeted therapy for hepatocellular carcinoma: role of atezolizumab/bevacizumab combination. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 6, 1304. doi: 10.3390/biomedicines10061304.
136. Timmerman J., Herbaux C., Ribrag V., Zelenetz A.D., Houot R., Neelapu S.S., Logan T., Lossos I.S., Urba W., Salles G., Ramchandren R., Jacobson C., Godwin J., Carpio C., Lathers D., Liu Y., Neely J., Suryawanshi S., Koguchi Y., Levy R. Urelumab alone or in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma. *Am. J. Hematol.*, 2020, Vol. 95, no. 5, pp. 510-520.
137. Vellanki P.J., Mulkey F., Jaigirdar A.A., Rodriguez L., Wang Y., Xu Y., Zhao H., Liu J., Howe G., Wang J., Choo Q., Golding S.J., Mansell V., Korsah K., Spillman D., de Claro R.A., Pazdur R., Beaver J.A., Singh H. FDA Approval Summary: Nivolumab with Ipilimumab and Chemotherapy for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer, A Collaborative Project Orbis Review. *Clin. Cancer Res.*, 2021, Vol. 27, no. 13, pp. 3522-3527.
138. Vence L., Bucktrout S.L., Fernandez Curbelo I., Blando J., Smith B.M., Mahne A.E., Lin J.C., Park T., Pascua E., Sai T., Chaparro-Riggers J., Subudhi S.K., Scutti J.B., Higa M.G., Zhao H., Yadav S.S., Maitra A., Wistuba I.I., Allison J.P., Sharma P. Characterization and Comparison of GITR Expression in Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2019, Vol. 25, no. 21, pp. 6501-6510.
139. Villanacci R., Bandini V., Ottolina J., Pagliardini L., Candiani M., Vigano P. The pathogenesis of endometriosis: clues from the immunological evidence. *Minerva Obstet. Gynecol.*, 2021, Vol. 73, no. 3, pp. 275-282.
140. Vinay D.S., Kwon B.S. 4-1BB signaling beyond T cells. *Cell. Mol. Immunol.*, 2011, Vol. 8, no. 4, pp. 281-284.
141. von Euv E., Chodon T., Attar N., Jalil J., Koya R.C., Comin-Anduix B., Ribas A. CTLA4 blockade increases Th17 cells in patients with metastatic melanoma. *J. Transl. Med.*, 2009, Vol. 7, 35. doi: 10.1186/1479-5876-7-35.
142. Walankiewicz M., Grywalska E., Polak G., Korona-Glowniak I., Witt E., Surdacka A., Kotarski J., Rolinski J. The increase of circulating PD-1- and PD-L1-expressing lymphocytes in endometriosis: correlation with clinical and laboratory parameters. *Mediators Inflamm*, 2018, Vol. 2018, 7041342. doi: 10.1155/2018/7041342.
143. Wang X.B., Fan Z.Z., Anton D., Vollenhoven A.V., Ni Z.H., Chen X.F., Lefvert A.K. CTLA4 is expressed on mature dendritic cells derived from human monocytes and influences their maturation and antigen presentation. *BMC Immunol.*, 2011, Vol. 12, 21. doi: 10.1186/1471-2172-12-21.
144. Wang Y., Du J., Gao Z., Sun H., Mei M., Wang Y., Ren Y., Zhou X. Evolving landscape of PD-L2: bring new light to checkpoint immunotherapy. *Br. J. Cancer*, 2023, Vol. 128, no. 7, pp. 1196-1207.
145. Wang Y., Feng T., Li H., Xiong Y., Tao Y. Gal-9/Tim-3 signaling pathway activation suppresses the generation of Th17 cells and promotes the induction of Foxp3(+) regulatory T cells in renal ischemia-reperfusion injury. *Mol. Immunol.*, 2023, Vol. 156, pp. 136-147.
146. Warzecha D., Zalecka J., Manka G., Kiecka M., Lipa M., Spaczynski R., Piekarski P., Banaszewska B., Jakimiuk A., Issat T., Rokita W., Mlodawski J., Szubert M., Sieroszewski P., Raba G., Szczupak K., Kluz T., Kluza M.,

Wielgos M., Oldak L., Lesniewska A., Gorodkiewicz E., Laudanski P. Plasma and peritoneal fluid fibronectin and collagen IV levels as potential biomarkers of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 24, 15669. doi: 10.3390/ijms232415669.

147. Wessels J.M., Kay V.R., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. Assessing brain-derived neurotrophic factor as a novel clinical marker of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2016, Vol. 105, no. 1, pp. 119-128e1-5.

148. Wiles K.N., Tsikretsis L.E., Alioto C.M., Hermida de Viveiros P.A., Villaflor V.M., Tetreault M.P. GITR agonistic stimulation enhances the anti-tumor immune response in a mouse model of ESCC. *Carcinogenesis*, 2022, Vol. 43, no. 9, pp. 908-918.

149. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T., Miyara M., Fehervari Z., Nomura T., Sakaguchi S. CTLA-4 control over Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function. *Science*, 2008, Vol. 322, no. 5899, pp. 271-275.

150. Wroblewski J.M., Bixby D.L., Borowski C., Yannelli J.R. Characterization of human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines for expression of MHC, co-stimulatory molecules and tumor-associated antigens. *Lung Cancer*, 2001, Vol. 33, no. 2-3, pp. 181-94.

151. Wu L., Lv C., Su Y., Li C., Zhang H., Zhao X., Li M. Expression of programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L1 is upregulated in endometriosis and promoted by 17beta-estradiol. *Gynecol. Endocrinol.*, 2019, Vol. 35, no. 3, pp. 251-256.

152. Xu F., Liu J., Liu D., Liu B., Wang M., Hu Z., Du X., Tang L., He F. LSECtin expressed on melanoma cells promotes tumor progression by inhibiting antitumor T-cell responses. *Cancer Res.*, 2014, Vol. 74, no. 13, pp. 3418-3428.

153. Xu J.X., Maher V.E., Zhang L., Tang S., Sridhara R., Ibrahim A., Kim G., Pazdur R. FDA approval summary: nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis. *Oncologist*, 2017, Vol. 22, no. 3, pp. 311-317.

154. Xue C., Zhu D., Chen L., Xu Y., Xu B., Zhang D., Jiang J. Expression and prognostic value of PD-L1 and PD-L2 in ovarian cancer. *Transl. Cancer Res.*, 2019, Vol. 8, no. 1, pp. 111-119.

155. Yamashita S., Hashimoto K., Sawada I., Ogawa M., Nakatsuka E., Kawano M., Kinose Y., Kodama M., Sawada K., Kimura T. Endometrial galectin-3 causes endometriosis by supporting eutopic endometrial cell survival and engraftment in the peritoneal cavity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2022, Vol. 87, no. 6, e13533. doi: 10.1111/aji.13533.

156. Yan J., Zhang Y., Zhang J.P., Liang J., Li L., Zheng L. Tim-3 expression defines regulatory T cells in human tumors. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 3, e58006. doi: 10.1371/journal.pone.0058006.

157. Yang M., Yu Q., Liu J., Fu W., Cao Y., Yu L., Shao S., Wang X., Niu H., Wang Y. T-cell immunoglobulin mucin-3 expression in bladder urothelial carcinoma: Clinicopathologic correlations and association with survival. *J. Surg. Oncol.*, 2015, Vol. 112, no. 4, pp. 430-435.

158. Yasinska I.M., Sakhnevych S.S., Pavlova L., Teo Hansen Selno A., Teuscher Abeleira A.M., Benlaouer O., Goncalves Silva I., Mosimann M., Varani L., Bardelli M., Hussain R., Siligardi G., Cholewa D., Berger S.M., Gibbs B.F., Ushkaryov Y.A., Fasler-Kan E., Klenova E., Sumbayev V.V. The Tim-3-Galectin-9 Pathway and Its Regulatory Mechanisms in Human Breast Cancer. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1594. doi: 10.3389/fimmu.2019.01594.

159. Yildiz C., Caner A., Oksasoglu B., Misir S., Yaylim I., Hepokur C. The role of cytokeratin 19 levels in the determination of endometriosis stages. *Gynecol. Endocrinol.*, 2022, Vol. 38, no. 10, pp. 879-884.

160. Zhang C., Xu L., Ma Y., Huang Y., Zhou L., Le H., Chen Z. Increased TIM-3 expression in tumor-associated macrophages predicts a poorer prognosis in non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J. Thorac. Dis.*, 2023, Vol. 15, no. 3, pp. 1433-1444.

161. Zhang Y., Wu L., Wen X., Lv X. Identification and validation of risk score model based on gene set activity as a diagnostic biomarker for endometriosis. *Heliyon*, 2023, Vol. 9, no. 7, e18277. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18277.

162. Zhang Y., Yang R., Xu C., Zhang Y., Deng M., Wu D., Tang F., Liu X., Han Y., Zhan Y., Miao J. Analysis of the immune checkpoint lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) in endometrial cancer: An emerging target for immunotherapy. *Pathol. Res. Pract.*, 2022, Vol. 236, e153990. doi: 10.1016/j.prp.2022.153990.

163. Zhang Y., Yao Q., Pan Y., Fang X., Xu H., Zhao T., Zhu G., Jiang T., Li S., Cao H. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 combined with other therapies for tumors: a systematic review. *Cancers (Basel)*, 2023, Vol. 15, no. 3, 682. doi: 10.3390/cancers15030682.

164. Zhang Y., Zhang H., Wei M., Mou T., Shi T., Ma Y., Cai X., Li Y., Dong J., Wei J. Recombinant adenovirus expressing a soluble fusion protein PD-1/CD137L subverts the suppression of CD8(+) T cells in HCC. *Mol. Ther.*, 2019, Vol. 27, no. 11, pp. 1906-1918.

165. Zhang Y., Zheng J. Functions of immune checkpoint molecules beyond immune evasion. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, Vol. 1248, pp. 201-226.

166. Zheng D., Hou X., Yu J., He X. Combinatorial strategies with PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade for breast cancer therapy: mechanisms and clinical outcomes. *Front. Pharmacol.*, 2022, Vol. 13, 928369. doi: 10.3389/fphar.2022.928369.

167. Zheng L., Sun D.F., Tong Y. Exosomal miR-202 derived from leukorrhea as a potential biomarker for endometriosis. *J. Int. Med. Res.*, 2023, Vol. 51, no. 1, 3000605221147183. doi: 10.1177/03000605221147183.

168. Zhou E., Huang Q., Wang J., Fang C., Yang L., Zhu M., Chen J., Chen L., Dong M. Up-regulation of Tim-3 is associated with poor prognosis of patients with colon cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015, Vol. 8, no. 7, pp. 8018-8027.

169. Zhu C., Anderson A.C., Schubart A., Xiong H., Imitola J., Khoury S.J., Zheng X.X., Strom T.B., Kuchroo V.K. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 12, pp. 1245-1252.

170. Zhu H., Wang M., Du Y., Liu X., Weng X., Li C. 4-1BBL has a possible role in mediating castration-resistant conversion of prostate cancer via up-regulation of androgen receptor. *J. Cancer*, 2019, Vol. 10, no. 11, pp. 2464-2471.

171. Ziogas I.A., Evangelidou A.P., Giannis D., Hayat M.H., Mylonas K.S., Tohme S., Geller D.A., Elias N., Goyal L., Tsoulfas G. The role of immunotherapy in hepatocellular carcinoma: a systematic review and pooled analysis of 2,402 patients. *Oncologist*, 2021, Vol. 26, no. 6, pp. e1036-e1049.

---

**Авторы:**

**Белевич А.С.** — младший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

**Ярмолинская М.И.** — д.м.н., профессор, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

**Сельков С.А.** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Соколов Д.И.** — д.б.н., доцент, заведующий лабораторией межклеточных взаимодействий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Belevich A.S.**, Junior Research Associate, Department of Gynecology and Endocrinology, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

**Yarmolinskaya M.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Gynecology and Endocrinology, Head, Center for Diagnostics and Treatment of Endometriosis, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

**Selkov S.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Department of Immunology and Intercellular Communications, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Sokolov D.I.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Laboratory of Intercellular Communications, D. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation