

УДК 618.14.002

**ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОК  
С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ  
НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

**Алексанова Е.М., Аксененко В.А., Пилавова О.М.**

*ГОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Росздрава,  
Ставрополь, e-mail: alexanova@mail.ru*

Изучены особенности изменений местного иммунитета у больных эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). На уровне перитонеального микроокружения у больных ЭКЯ развивается иммунологическая дисфункция, которая характеризуется увеличением активности макрофагов и снижением активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Обозначенные изменения усугубляются у больных ЭКЯ в сочетании с НДСТ, на что указывает уменьшение в перитонеальной жидкости количества CD4-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов и CD25-лимфоцитов. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников в сочетании с НДСТ отмечается увеличение уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проангиогенным действием: IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL8. Кроме того, при ЭКЯ с сопутствующей НДСТ в нативной ПЖ наблюдается снижение уровня противоопухолевых цитокинов IL2 и IFN $\gamma$ . Подобные изменения в цитокиновом составе перитонеальной жидкости, наряду со снижением количества иммунокомпетентных клеток, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, определяют увеличение проангиогенной и снижение противоопухолевой активности.

**Ключевые слова:** эндометриоидные кисты яичников, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, иммунологическая дисфункция, цитокины

**LOCAL IMMUNITY CHANGES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOID  
OVARIAN CYSTS ON THE BACKGROUND OF UNDIFFERENTIATED  
CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

**Aleksanova E.M., Aksenenko V.A., Pilavova O.M.**

*Stavropol State Medical Academy Department of Obstetrics and Gynecology,  
Stavropol, e-mail: alexanova@mail.ru*

Peculiarities of changes in local immunity in patients with endometrioid ovarian cysts on the background of undifferentiated dysplasia of connective tissues. In the peritoneal microenvironment level, in patients with endometrioid ovarian cysts develop immunological dysfunction, which is characterized by increased activity of macrophages and decreased activity of T-lymphocytes and natural killer cells. Certain changes are exacerbated in patients with both endometrioid ovarian cysts and undifferentiated dysplasia of connective tissue, such as a decrease in the number of peritoneal fluid lymphocyte CD4-, CD16-, CD25- lymphocytes and B lymphocytes. In patients with endometrioid ovarian cysts combined with undifferentiated dysplasia of connective tissues, have increased levels of proinflammatory cytokines which promotes a proangiogenic effect: IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL8. In addition, when endometrioid ovarian cysts are concomitant with undifferentiated dysplasia of connective tissues the level of antitumor cytokine IL2 and IFN $\gamma$  are decreased. Similar changes in the cytokine composition of the peritoneal fluid, along with reduction of the number of immunocompetent cells with antitumor cytotoxicity determine the increase of proangiogenic and decrease of antitumor activity.

**Keywords:** endometrioid ovarian cysts, undifferentiated connective tissue dysplasia, immunological dysfunction, cytokines

Важная роль в возникновении и прогрессировании эндометриоза принадлежит иммунной системе [4, 7, 15, 16]. Согласно современным взглядам, противоопухолевый иммунитет представляет собой комплекс иммунных реакций, протекающих при тесном кооперативном взаимодействии между Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами (ЕК) и макрофагами, которое регулируется посредством выработки клетками иммунной системы медиаторов межклеточных взаимодействий – цитокинов [2, 3, 10, 12]. Цитокины образуют сложную и многообразную, но в то же время единую систему, обеспечивающую процессы межклеточной кооперации, роста и дифферен-

цировки лимфоидных клеток, ангиогенеза и нейроиммунноэндокринных взаимодействий [2, 3, 10, 11].

Особый интерес представляет изучение особенностей иммунитета в местах локализации эндометриоидных очагов – в яичниках и перитонеальной жидкости [1, 14, 18, 19].

В то же время при возникновении и прогрессировании эндометриоза в ПЖ больных увеличивается количество макрофагов и снижается количество CD3, CD4 (Т-хелперов), CD16 (естественных киллеров) и CD25 (активированных Т-лимфоцитов) клеток. Увеличение активности перитонеальных иммунокомпетентных клеток сопровождается продукцией

ими факторов, обладающих не только цитотоксическим действием на клетки опухоли, но и активизирующих процессы ангиогенеза, а также стимулирующих адгезию клеток эндометрия к мезотелию брюшины.

Подобные нарушения иммунитета имеются при недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), вследствие чего при сочетании данных патологий возможно прогрессирование процесса. В настоящее время имеется множество работ, свидетельствующих о роли НДСТ в развитии гинекологических заболеваний [5, 6, 8, 17]. Однако в доступной литературе нами не найдена информация об особенностях изменений иммунитета при сочетании ЭКЯ и НДСТ.

**Цель исследования** – выявить особенности изменений местного иммунитета у больных эндометриодными кистами яичников на фоне НДСТ.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 100 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которые были разделены на несколько групп:

I основную группу составили 35 больных ЭКЯ, у которых было выявлено более 6-ти внешних фенотипических признаков НДСТ;

II группу сравнения составили 35 больных ЭКЯ с количеством признаков НДСТ 6 и менее.

В контрольную группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста без НДСТ и сопутствующей гинекологической патологии, с двухфазным менструальным циклом, поступивших для выполнения хирургической стерилизации.

Всем пациенткам для исследования внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту, включающую 63 показателя [13]. Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное и инструментальное исследование, лечебно-диагностическая лапароскопия. Диагноз ЭКЯ подтвержден гистологически.

Объем иммунологического исследования включал изучение относительного и абсолютного количества основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в ПЖ (лимфоциты, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 – лимфоциты), а также изучение уровня IL1b, IL2, IL4, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в нативной перитонеальной жидкости (ПЖ) пациенток исследуемых групп.

Определение состава субпопуляций МНК в ПЖ выполняли методом проточной цитометрии. На первом этапе проводили обработку клеток. Для этого к восьми образцам ПЖ объемом по 100 мкл каждый добавляли растворы антител, конъюгированных с флуоресцинизиотиоцианатом (FITC) и фикоэритрином (PE) («Caltag Laboratories», США) на проточном цитометре Bio Rad («Brute-HS», США).

Концентрацию IL1b, IL2, IL4, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  в ПЖ определяли методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMS Reader MF» (Финляндия) с использованием наборов «ВекторБест» (Россия) согласно прилагаемым к наборам методикам.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере PENTIUM IV с использованием программы «Statistica 6.0» [9]. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных нами выполнялся расчет элементарных статистик (средние значения (M), ошибки средних (m), расчет долей (%), стандартной ошибки доли (N)); сравнение качественных параметров в исследуемых группах с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ , критерия Фишера с поправкой Йейтса; сравнение количественных показателей с помощью непараметрического критерия Манна – Утни. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе данных было установлено, что в ПЖ больных основной группы, по сравнению с пациентками без НДСТ и здоровыми женщинами, наблюдалось достоверно большее относительное ( $62,35 \pm 1,59$ ,  $56,58 \pm 1,43$  и  $37,82 \pm 2,25\%$  соответственно) и абсолютное ( $1,62 \pm 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $1,54 \pm 1,43 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,61 \pm 0,10 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно) количество макрофагов, в то время как процентное содержание лимфоцитов ( $20,95 \pm 1,39$ ,  $24,62 \pm 1,10$  и  $43,40 \pm 1,92\%$  соответственно) снижалось. Необходимо отметить, что снижение относительного числа лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ как основной группы, так и группы сравнения не сопровождалось уменьшением их абсолютного количества, что связано с увеличением общей «клеточности» ПЖ при данном заболевании (табл. 1).

При изучении субпопуляционного состава МНК ПЖ было установлено достоверное снижение абсолютного количества CD4-лимфоцитов ( $0,22 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,28 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,37 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно), а также процентного ( $12,41 \pm 0,95$ ,  $15,69 \pm 0,91$  и  $24,00 \pm 2,00\%$ , соответственно) и абсолютного ( $0,06 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,17 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно) количества CD16 и процентного ( $17,92 \pm 1,34$ ,  $22,55 \pm 1,43$  и  $32,10 \pm 3,70\%$  соответственно) и абсолютного ( $0,10 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,15 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,22 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно) количества CD25-лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ с НДСТ, чем у пациенток группы сравнения и здоровых женщин (табл. 2).

Относительное и абсолютное количество CD8- и CD19-лимфоцитов в ПЖ больных ЭКЯ не претерпевало существенных изменений вне зависимости от наличия НДСТ (табл. 2).

В ПЖ больных ЭКЯ с НДСТ по сравнению с больными группы сравнения и здоровыми женщинами, увеличивается уровень IL1 $\beta$  ( $519,40 \pm 16,96$  пкг/мл,

475,20 ± 13,30 пкг/мл и 131,60 ± 7,18 пкг/мл соответственно), TNFα (58,29 ± 4,38 пкг/мл, 46,44 ± 3,61 пкг/мл и 8,09 ± 1,32 пкг/мл соответственно), IL6 (98,09 ± 6,07 пкг/мл, 80,33 ± 6,06 пкг/мл и 44,52 ± 2,75 пкг/мл соответственно) и IL8 (274,30 ± 11,82 пкг/мл, 227,20 ± 19,88 пкг/мл и 23,30 ± 2,70 пкг/мл соответственно), снижается уровень IL2 (18,57 ± 1,16 пкг/мл, 22,28 ± 1,26 пкг/мл и 29,70 ± 1,60 пкг/мл соответственно) и IFNγ (50,18 ± 4,43 пкг/мл, 68,60 ± 5,41 пкг/мл и 121,30 ± 10,80 пкг/мл соответственно), а уровень IL4 не изменяется (табл. 3).

**Таблица 1**

Популяционный состав иммунокомпетентных клеток ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n = 35)	Нет НДСТ (n = 35)
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	1,60 ± 0,12	2,55 ± 0,15	2,60 ± 0,16
Достоверность отличий**	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,820	
Нейтрофилы, %	14,60 ± 0,75	13,24 ± 0,36	13,42 ± 0,26
Достоверность отличий	P1-2 = 0,107 P1-3 = 0,142	P2-3 = 0,686	
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	0,23 ± 0,01	0,29 ± 0,03	0,30 ± 0,04
Достоверность отличий	P1-2 = 0,062 P1-3 = 0,094	P2-3 = 0,842	
Макрофаги, %	37,82 ± 2,25	62,35 ± 1,59	56,58 ± 1,43
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,009	
Макрофаги, ·10 <sup>9</sup> /л	0,61 ± 0,10	1,62 ± 0,13	1,54 ± 0,11
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,001	
Лимфоциты, %	43,40 ± 1,92	20,95 ± 1,39	24,62 ± 1,10
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,042	
Лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,69 ± 0,12	0,54 ± 0,04	0,63 ± 0,05
Достоверность отличий	P1-2 = 0,240 P1-3 = 0,646	P2-3 = 0,164	

Примечания:

\* M – среднее значение; m – среднее отклонение;

\*\* – различия между группами достоверны при p < 0,05, критерий Манна – Уитни.

**Таблица 2**

Субпопуляционный состав МНК ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n = 35)	Нет НДСТ (n = 35)
1	2	3	4
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
CD3, %	72,50 ± 5,50	57,03 ± 1,38	57,16 ± 1,43
Достоверность отличий **	P1-2 = 0,008 P1-3 = 0,009	P2-3 = 0,948	
CD3, ·10 <sup>9</sup> /л	0,50 ± 0,07	0,31 ± 0,02	0,35 ± 0,02
Достоверность отличий	P1-2 = 0,011 P1-3 = 0,043	P2-3 = 0,162	

Окончание табл. 2

1	2	3	4
CD4, %	53,00 ± 1,00	41,34 ± 1,00	42,12 ± 1,11
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,603	
CD4, ·10 <sup>9</sup> /л	0,37 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,038	
CD8, %	25,50 ± 1,50	26,84 ± 1,19	27,79 ± 1,19
Достоверность отличий	P1-2 = 0,486 P1-3 = 0,236	P2-3 = 0,574	
CD8, ·10 <sup>9</sup> /л	0,18 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,18 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,078 P1-3 = 1,000	P2-3 = 0,078	
CD16, %	24,00 ± 2,00	12,41 ± 0,95	15,69 ± 0,91
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,015	
CD16, ·10 <sup>9</sup> /л	0,17 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,09 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,038	
CD19, %	23,00 ± 2,00	21,09 ± 0,86	20,25 ± 0,78
Достоверность отличий	P1-2 = 0,383 P1-3 = 0,205	P2-3 = 0,472	
CD19, ·10 <sup>9</sup> /л	0,16 ± 0,04	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,335 P1-3 = 0,469	P2-3 = 0,482	
CD25, %	32,10 ± 3,70	17,92 ± 1,34	22,55 ± 1,43
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,019	P2-3 = 0,021	
CD25, ·10 <sup>9</sup> /л	0,22 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,15 ± 0,01
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,030	P2-3 = 0,001	

Примечания :

\* М – среднее значение, m – среднее отклонение;

\*\* – различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни.

Таблица 3

Уровень цитокинов в ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n = 30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n = 35)	Нет НДСТ (n = 35)
1	2	3	4
Номер группы	1	2	3
M ± m*			
IL1β, пкг/мл	131,60 ± 7,18	519,40 ± 16,96	475,20 ± 13,30
Достоверность отличий**	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,043	
TNFα, пкг/мл	8,09 ± 1,32	58,29 ± 4,38	46,44 ± 3,61
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,041	
IFNγ, пкг/мл	121,30 ± 10,80	50,18 ± 4,43	68,60 ± 5,41
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,010	
IL2, пкг/мл	29,70 ± 1,60	18,57 ± 1,16	22,28 ± 1,26
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,034	

Окончание табл. 3

1	2	3	4
IL4, пкг/мл	60,10 ± 5,10	55,94 ± 3,79	65,90 ± 4,15
Достоверность отличий	P1-2 = 0,515 P1-3 = 0,381	P2-3 = 0,081	
IL6, пкг/мл	44,52 ± 2,75	98,09 ± 6,07	80,33 ± 6,06
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,042	
IL8, пкг/мл	23,30 ± 2,70	274,30 ± 11,82	227,20 ± 19,88
Достоверность отличий	P1-2 = 0,001 P1-3 = 0,001	P2-3 = 0,046	

**Примечания:**

\* М – среднее значение, m – среднее отклонение;

\*\* – различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни.

**Заключение**

Резюмируя полученные данные, можно утверждать, что на уровне перитонеального микроокружения у больных ЭКЯ развивается иммунологическая дисфункция, которая характеризуется увеличением активности макрофагов и снижением активности Т-лимфоцитов и ЕК. Обозначенные изменения усугубляются у больных ЭКЯ в сочетании с НДСТ, на что указывает уменьшение в ПЖ количества CD4-лимфоцитов в 1,3 раза по сравнению с пациентками без НДСТ и в 1,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами, CD16-лимфоцитов – в 1,5 и в 2,8 раза соответственно, и CD25-лимфоцитов – в 1,5 и в 2,2 раза соответственно, а также увеличение количества макрофагов в 2,7 раза по сравнению со здоровыми женщинами.

Изменение состава МНК ПЖ больных ЭКЯ при НДСТ, по сравнению с больными ЭКЯ без НДСТ и здоровыми женщинами, закономерно сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проангиогенным действием: содержание IL1β увеличивается в 1,1 и 3,9 раза соответственно, TNFα – в 1,3 и 7,25 раз соответственно, IL6 – в 1,2 и 2,2 раз соответственно, IL8 – в 1,2 и 11,7 раз соответственно. Кроме того, при ЭКЯ в сочетании с НДСТ в нативной ПЖ наблюдается снижение уровня противоопухолевых цитокинов IL2 в 1,2 раза и IFNγ в 1,36 раз по сравнению с пациентками без НДСТ. Подобные изменения в цитокиновом составе ПЖ, наряду со снижением количества иммунокомпетентных клеток, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, определяют увеличение проангиогенной и снижение противоопухолевой активности, что может являться одной из предпосылок для увеличения частоты ре-

цидивов ЭКЯ при наличии у пациенток сопутствующей НДСТ. Полученные данные требуют дальнейшего изучения.

**Список литературы**

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М., 2006. – 416 с.
2. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Киев, 1998. – 317с.
3. Долгих В.Т. Основы иммунологии. – М., 2003. – 227 с.
4. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом / Д.И. Соколов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 11. – С. 552–555.
5. Клеменов А.В. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) / А.В. Клеменов, О.Н. Ткачева, А.Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 11. – С. 80–83.
6. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – М., 2005. – 136 с.
7. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Г.Т. Сухих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 6 – С. 646–649.
8. Разнообразие клинических симптомов дисплазии соединительной ткани / В.И. Маколкин [и др.] // Тер. архив. – 2004 – Т. 76, № 11. – С. 77–80.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., 2002. – 312 с.
10. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М., 2000. – 592 с.
11. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных функций организма // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т 1, № 1. – С. 9–17.
12. Смирнов В.С. Иммунодефицитные состояния / В.С. Смирнов, И.С. Фрейдлин. – СПб., 2000. – 568 с.
13. Ягода А. В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А. В. Ягода, Н. Н. Гладких // Клини. мед. – 2004. – Т. 82, № 7. – С. 30–33.
14. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis / D. Gagne [et al.] // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 80, N 1. – P. 43–53.

15. Harada T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 76, № 1. – P. 1–10.
16. Iwabe T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility / T. Iwabe, N. Terakawa // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2002. – Vol. 53, N 1. – P. 19–25.
17. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 26. – P. 2829–2831.
18. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis / F. Chishima [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. 141–149.
19. The involvement of T-lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szylo [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 131–138.
10. Roit A. Immunology / A. Roit, J. Brostoff, D. Mail. M., 2000. 592.
11. Simbirtsev A.S. Cytokines a new system of regulation of immune function // *Cytokines and Inflammation.* 2002. Vol. 1, no. 1. pp. 9–17.
12. Smirnov V.S. Immunodeficiency / V.S. Smirnov, I.S. Freidlin. St. Petersburg., 2000. 568.
13. Iagoda A.V. Evaluation of External phenotypic traits to identify minor heart anomalies / A.V. Berry, N.N. Gladkih // *Wedge. honey.* 2004 Vol. 82, no. 7. pp. 30–33.
14. Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis / D. Gagne [et al.] // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80, no. 1. pp. 43–53.
15. Harada T. Role of cytokines in endometriosis / T. Harada, T. Iwabe, N. Terakawa // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76, no. 1. pp. 1–10.
16. Iwabe T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility / T. Iwabe, N. Terakawa // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2002. Vol. 53, no. 1. pp. 19–25.
17. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, no. 26. pp. 2829–2831.
18. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis / F. Chishima [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2000. Vol. 26, no. 2. pp. 141–149.
19. The involvement of T-lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis / K. Szylo [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2003. Vol. 12, no. 3. pp. 131–138.

### References

1. Adamian L. Endometriosis: A Guide for Physicians / L.V. Adamian, V.I. Kulakov, E.N. Andreev. M., 2006. 416.
2. Vozianov A.F. Cytokines. Biological and antitumor properties / A.F. Vozianov, A.K. Butenko, K.P. Zack. Kiev, 1998. 317.
3. Dolgih V.T. Fundamentals of Immunology. M., 2003. 227.
4. The study of cytokines and angiogenic potential of peritoneal fluid in patients with external genital endometriosis / D.I. Sokolov [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005 Volume 140, no. 11. pp. 552–555.
5. Clemen A.V. Connective tissue dysplasia and pregnancy (Review) / A.V. Clemen, O.N. Tkachev, A.L. Vertkin // *Therapeutic Archives.* 2004. 11. T. pp. 80–83.
6. Clemen A.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia. M., 2005. 136.
7. Features of cytokine production by immunocompetent cells of peritoneal fluid in women with external genital endometriosis / G.T. Dry [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004 Volume 137, no. 6 pp. 646–649.
8. A variety of clinical symptoms of connective tissue dysplasia / V.I. Makolkina [et al.] // *Ter. archive.* 2004 T. 76, no. 11. 77–80.
9. Rebrov O. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M., 2002. 312.

### Рецензенты:

Рыжков В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПДО, Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь;  
 Чарышкин А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.  
 Работа поступила в редакцию 04.09.2014.