

УДК 618.1

**Я.А. Мангилева<sup>1</sup>, А.В. Чижова<sup>1</sup>, Е.В. Кудрявцева<sup>2,3</sup>,  
Д.К. Исламиди<sup>2,4</sup>, А.В. Геец<sup>2</sup>**

## **ЗНАЧЕНИЕ СОСТАВА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ГЕНЕЗЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ**

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «ГКБ №14» г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт клеточ-  
ных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>4</sup> ООО МФЦ «Гармония», г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Эндометриоз является распространенным заболеванием, достигая 10–20% среди женщин репродуктивного возраста. Ранняя диагностика данного заболевания (на этапе формирования эндометриодных гетеротопий) затруднена ввиду отсутствия характерных изменений при использовании таких неинвазивных методов обследования как МРТ, УЗИ, рентгенография и КТ. **Целью** проведения научного обзора явилось проанализировать данные о составе перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозами и изучить их влияние на фертильность. **Материалы и методы:** В этом описательном обзоре был проведен поиск научной литературы в базах данных PubMed, ResearchGate, Elibrary с использованием ключевых слов: «эндометриоз», «перитонеальная жидкость», «окислительный стресс». **Результаты.** В данной статье представлен обзор научных статей, в которых рассматривается роль биохимических показателей в перитонеальной жидкости у пациенток в эндометриозом. **Выводы.** Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациенток с эндометриозом имеется повышенное содержание в перитонеальной жидкости цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов, свободных радикалов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на количество и качество ооцитов, нарушают взаимодействие ооцитов со сперматозоидами, оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия. Определение этих показателей в перитонеальной жидкости может быть полезным в оценке прогноза фертильности у женщин с эндометриозом.

**Ключевые слова:** бесплодие, наружный генитальный эндометриоз, перитонеальная жидкость, диагностика эндометриоза, маркеры перитонеальной жидкости, планирование беременности

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кудрявцева Елена Владимировна

elenavladporova@yandex.ru

Дата поступления 19.05.2022 г.

Образец цитирования:

Мангилева Я.А., Чижова А.В., Кудрявцева Е.В., Исламиди Д.К., Геец А.В. Значение состава перитонеальной жидкости в генезе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников. Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №2, с. 82–94, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94

### **Введение**

Эндометриоз — патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1], однако, по сути, представляющий собой гормонально обусловленный хронический воспалительный процесс [2]. Распространенность эндометриоза чрезвычайно высока. Среди женщин репродуктивного

возраста 10–20% страдают этим заболеванием, а среди пациенток с бесплодием — 30–50%, но реальные цифры неизвестны из-за множества бессимптомных и субклинических случаев. Вследствие этого постановка диагноза нередко откладывается на 8–12 лет, что способствует прогрессированию заболевания и ухудшению прогноза по восстановлению репродуктивной функции [1,3–5].

Эндометриоз существенно снижает качество жизни женщины, воздействует на психологическое благополучие, приводит к развитию хронической тазовой боли и негативно влияет на репродуктивную функцию [3, 4]. Методы визуализации, такие как трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), могут помочь идентифицировать эндометриомы яичников или ректовагинальный эндометриоз [1]. Лапароскопия необходима для расширения возможностей диагностического поиска в неясных клинических ситуациях, определения степени распространения, выявления инфильтративного эндометриоза [1]. Кроме того, лапароскопия предпочтительна, когда для пациентки приоритетным является наступление беременности, при наличии болевого синдрома и отсутствии эффекта от консервативного лечения [1, 6].

Проблема ранней диагностики эндометриоза стоит особенно остро, поскольку на настоящий момент не имеется достоверного диагностического теста, который бы мог идентифицировать эндометриоз на ранних стадиях и определить репродуктивные возможности женщины. И особенно актуальным является вопрос овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами, так как в настоящее время не выявлено оптимального подхода к ведению пациенток с данной патологией.

Прогноз течения заболевания при наружном эндометриозе в значительной степени может зависеть от микроокружения эндометриоидных очагов, то есть от показателей состава перитонеальной жидкости, которые косвенно могут отражать состояние иммунитета, антиоксидантный статус и другие параметры, имеющие значение в патогенезе эндометриоза.

**Целью** проведения научного обзора явилось проанализировать данные о составе перитонеальной жидкости у женщин с эндометриомами и изучить их влияние на фертильность.

### Материалы и методы

В этом описательном обзоре был проведен поиск научной литературы в базах данных PubMed, ResearchGate, Elibrary с использованием ключевых слов: «эндометриоз», «перитонеальная жидкость», «окислительный стресс». При работе с источниками научной литературы в ряде случаев мы дополняли обзор теми работами, на которые ссылались первоначальные источники. Предпочтительно использовались данные недавних метаанализов и рандомизированных контролируемых исследований; однако, когда таких данных не было, включались также наблюдательные исследования. Кластеризация научных источников по ключевым словам и терминам представлена на рисунке 1. Дублирующие источники были исключены из обзора.

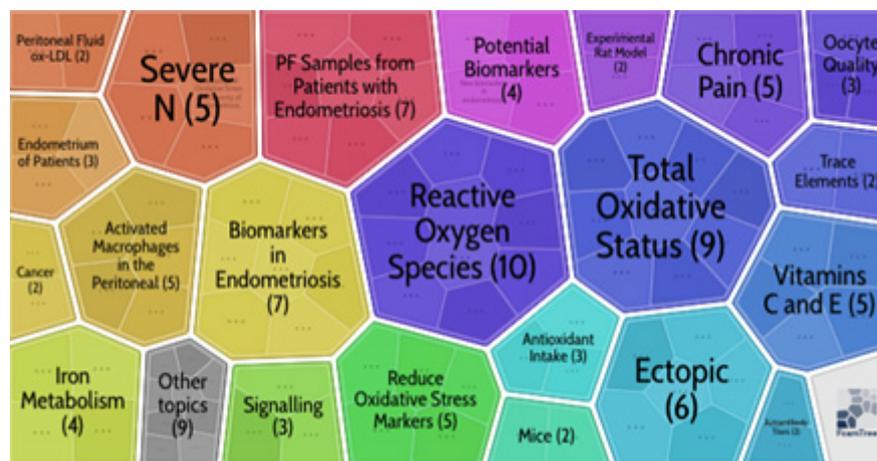


Рис. 1. Распределение научных источников по ключевым словам и терминам.

### Результаты и обсуждение

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) представлен тремя основными формами: поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз и эндометриоз

яичников [7].

В настоящее время предложено множество теорий и гипотез, объясняющих патогенез и развитие эндометриоза [2]. Согласно наиболее распространенной теории Sampson (1927), клетки эндометрия во время менструации ретроградным путем попадают в брюшную полость и имплантируются на поверхность брюшины [8, 9]. Имплантаты вызывают воспалительную реакцию, сопровождающуюся ангиогенезом, прорастанием нервов, образованием спаек, фиброзом и рубцеванием [10, 11]. Теория не объясняет того факта, что подавляющее большинство женщин имеют ретроградные менструации, однако лишь часть женщин репродуктивного возраста страдают этим заболеванием [2]. Изменение клеточного иммунитета, усиление иммунологической реакции на имплантаты может способствовать возникновению и прогрессированию заболевания [12, 13]. В нескольких исследованиях показана роль генетически детерминированных нарушений работы системы детоксикации [14]. Ряд работ предполагают имплантацию и дифференцировку стволовых клеток, мигрирующих из базального слоя эндометрия в брюшную полость [15, 16].

Согласно иммунной теории, изменение местных факторов иммунной защиты в перитонеальной жидкости (ПЖ) позволяет эндометриоидным гетеротопиям оставаться жизнеспособными на брюшине малого таза. В настоящее время отечественными и зарубежными авторами доказана несостоятельность иммунной системы на местном и на системном уровне, что проявляется снижением цитотоксической активности NK-клеток [3], нарушением процессов пролиферации и апоптоза, неангиогенеза [4] и росте соединительной ткани. Таким образом, именно микроокружение является главным фактором «выживания» эндометриоидных очагов [17].

Эндометриоз часто ассоциируется с бесплодием, хотя точные механизмы развития бесплодия остаются до сих пор малоизученными. В случаях выраженного эндометриоза III и IV стадии по R-AFS (классификация Американского общества фертильности, где в основе лежит подсчет размеров эндометриоидных гетеротопий и их количества), бесплодие связано с анатомическими изменениями вследствие перитубарных и периовариальных спаек, ограничивающих захват ооцитов фимбриями и их прохождение по маточным трубам [18, 19].

Ряд исследований приводит данные о сниженном овариальном резерве у женщин с выраженным эндометриозом и особенно с эндометриомами [20]. Авторы считают, что эндометриома сама по себе может снижать фолликулярный резерв за счет воздействия токсических факторов, содержащихся в эндометриоме, на ткань яичника, повреждать его и тем самым приводить к снижению овариального резерва (ОР) [21, 22]. В то время как, по мнению Cranney et al., повреждению ткани яичников и снижению ОР способствует хирургическое лечение эндометриом [23].

Однако бесплодие у женщин с легкой и умеренной стадией эндометриоза по R-AFS, при отсутствии анатомических изменений таза и очевидных показаний для оперативного лечения, предполагает наличие других механизмов снижения фертильности [24, 25]. И многие исследования показали изменения в составе перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, включая изменения клеточных и гуморальных медиаторов [2, 26, 27].

Перитонеальная жидкость (ПЖ) представляет собой динамическую среду, связывающую иммунную и репродуктивную системы. Она образуется главным образом из транссудата плазмы, экссудата яичников, трубной жидкости, а также может содержать продукты ретроградной менструации [26]. ПЖ содержит в своем составе половые гормоны в высоких концентрациях, различные свободно циркулирующие клетки, включая макрофаги, мезотелиальные клетки, лимфоциты, эозинофилы и тучные клетки, а также клеточные компоненты, такие как клетки эндометрия, микроэлементы. У женщин с эндометриозом в перитонеальной жидкости уровень макрофагов значительно повышен, кроме того они активно секретируют цитокины, факторы роста и ангиогенные факторы. Это в свою очередь может приводить к неконтролируемой пролиферации, миграции и инвазии эндометриоидных гетеротопий [28]. Считается, что перитонеальные цитокины способны определять рост эндометриоидных гетеротопий, обуславливать взаимоотношение с иммунной системой, привлекать лейкоциты в очаги перитонеального воспаления [2, 26, 28].

Объем ПЖ зависит от дня менструального цикла и увеличивается в позднюю фолликулярную фазу, а в период овуляции может составлять от 5 до 200 мл [29]. Соответственно, фаллопиевы трубы, яичники, ооциты и сперматозоиды неизбежно контактируют с ПЖ. Известно, что у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, продуцируется больший объем перитонеальной

жидкости с более высоким содержанием активированных макрофагов, хемокинов, цитокинов, простагландинов и протеаз по сравнению женщинами с бесплодием, не связанным с эндометриозом [30]. Компоненты ПЖ, в частности, медиаторы воспаления, обнаруженные в перитонеальной и фолликулярной жидкостях у женщин с эндометриозом, снижают качество ооцитов, неблагоприятно воздействуют на овуляторную функцию и захват ооцита фимбриями, нарушают выживаемость сперматозоидов и взаимодействие ооцита со сперматозоидом, и кроме того негативно влияют на зиготу и раннее эмбриональное развитие [29, 31, 32].

Эндометриоз сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией в брюшной полости, поддерживаемой активированными макрофагами и продуктами их секреции. Другими условиями, которые играют роль в привлечении макрофагов в брюшную полость, являются повышенные уровни MCP-1 (хемотаксический белок-1 моноцитов), секретируемый цитокин-стимулированными эндометриоидными клетками, и RANTES (хемокин, регулирующий активацию экспрессии и секрецию нормальных Т-клеток), уровень которого увеличивается в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [33]. Таким образом, бесплодие у пациенток с эндометриозом обусловлено воспалительной реакцией и формированием спаек, вызванных патологически измененным состоянием брюшины [34].

При эндометриозе происходит обширное изменение активности клеток, участвующих в иммунных реакциях. Цитокины, факторы роста и ангиогенетические факторы в перитонеальной жидкости стимулируют имплантацию клеток эндометрия, рост и развитие эндометриоза [30]. Таким образом, перитонеальная жидкость оказывает влияние на эндометриоидные гетеротопии, а эндометриоидные импланты оказывают влияние на эту среду. В результате нарушения равновесия в перитонеальной жидкости создаются условия для развития эндометриоза, поддержания и прогрессирования воспалительной реакции и угнетения фертильности. Следовательно, состав перитонеальной жидкости, контактировавшей с очагами эндометриоза, может отражать течение заболевания [33].

#### *Состав перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом*

Перитонеальная жидкость у пациенток с эндометриозом обладает иммунорегуляторной активностью и сдвигает баланс цитокинов Th1/Th2 в сторону Th2-ответа, что объясняет отклонение местного и системного иммунного ответа. Из-за хронического воспаления органов малого таза и повышенной выработки различных аутоантител, таких как антиядерные, антифосфолипидные и антиэндометриальные антитела, эндометриоз можно рассматривать как аутоиммунное и аутовоспалительное заболевание. Клетки, участвующие в иммунном ответе, такие как моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры, Т- и В-клетки, регуляторные Т-клетки, а также секретируемые цитокины и хемокины, активно участвуют в воспалении. Их роль в развитии эндометриоза была тщательно изучена. Число клеток и концентрация цитокинов значительно повышены в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [35, 36]. Эти клетки, а также имплантаты ectopic endometria и мезотелиальные клетки брюшины, синтезируют и секретируют цитокины, многие из которых, как было установлено, связаны с эндометриозом. Также отмечено повышение экспрессии эндометриоидными гетеротопиями генов эндотелиального фактора роста, плазминогена, локальной выработки эстрогенов, циклооксигеназы-2, простагландинов под воздействием перитонеальной жидкости. Все это способствует пролиферации и ангиогенной стимуляции, развитию и прогрессированию эндометриоза.

Множество исследований свидетельствуют о повышенном уровне содержания провоспалительных цитокинов в ПЖ, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6 и IL-8) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Секреция интерлейкинов способствует пролиферативной и ангиогенной активности, что, в свою очередь, приводит к развитию и прогрессированию эндометриоза. Известно, что интерлейкин-1 (IL-1) — стимулятор синтеза простагландинов, играет ключевую роль в регуляции воспаления и иммунного ответа, и некоторые авторы утверждают, что его уровень повышен в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, особенно страдающих бесплодием [37]. Drosdzol-Cop et al. (2012), сообщили о более высоких уровнях IL-4 и низких уровнях IL-2 в сыворотке и ПЖ у пациенток с эндометриозом, что свидетельствует об активации Th2-ответа [38]. Ряд исследователей показали, что высокие уровни IL-6 могут влиять на фертильность, обладая эмбриотоксическим и спермотоксическим свойствами, снижая количество живых и подвижных форм сперматозоидов

[37, 39].

Интерлейкин-8 (IL-8) — мощный ангиогенный, провоспалительный цитокин, который является фактором клеточной пролиферации и адгезии клеток эндометрия. Его высокие концентрации были обнаружены в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом, ассоциированным с бесплодием [40, 41]. В другом исследовании у таких пациенток в перитонеальной жидкости были отмечены высокие уровни IL-10, IL-33.

В работе Nirgianakis K. et al. (2020) было отмечено значимое повышение уровня RANTES (хемокин, регулирующий активацию экспрессию и секрецию нормальных Т-клеток) в перитонеальной жидкости больных эндометриозом [42]. По данным ряда авторов, имеются доказательства корреляции его уровня с тяжестью заболевания. Что касается повышения этого показателя при бесплодии, связанного с эндометриозом, значимых ассоциаций выявлено не было [43, 44]. При анализе содержания MIF (фактор, снижающий миграцию макрофагов) у больных эндометриозом было отмечено повышение его уровня в перитонеальной жидкости и сыворотке крови, которые коррелируют с тяжестью заболевания [45].

Рядом авторов было отмечено, что в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом повышен уровень железа, что, вероятно, связано с повышенным количеством эритроцитов в брюшной полости у этих женщин [46]. Повышенный уровень железа способствует выработке активных форм кислорода (АФК). АФК вместе с трансформирующим фактором роста бета (TGF- $\beta$ ) является мощным индуктором фиброза тканей и приводит к изменению яичника и окружающих структур [47–49]. Избыток железа в брюшной полости может вызвать окислительный стресс (ОС), который является одной из причин развития эндометриоза яичников. Окислительный стресс также способствует имплантации эктопического эндометрия [47, 49, 50]. Кроме того, продукты деградации гемоглобина (как гем, так и ионы железа), накапливаясь в брюшной полости, могут повреждать ее эпителий, повышая адгезию эктопических клеток эндометрия [46].

Ранее предпринимались попытки оценить роль лептина в развитии эндометриоза. Результаты ряда исследований показали, что уровень лептина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом был значительно выше в сравнении с пациентками без эндометриоза. При этом уровень лептина в перитонеальной жидкости был значительно выше у пациенток с бесплодием, чем у пациенток с тазовой болью. Это может свидетельствовать о том, что повышенный уровень лептина также может играть роль в генезе бесплодия при эндометриозе [51, 52].

## Заключение

Вопросы о восстановлении фертильности и риске рецидивирования после оперативного лечения эндометриоза крайне актуальны. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациенток с эндометриозом имеется повышенное содержание в перитонеальной жидкости цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов, свободных радикалов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на количество и качество ооцитов, нарушают взаимодействие ооцитов и сперматозоидов, снижают подвижность сперматозоидов и оказывают негативное влияние на рецептивность эндометрия.

Определение этих показателей в перитонеальной жидкости может быть полезным в оценке прогноза фертильности у женщин с эндометриозом. Это позволит скорректировать лечение и разработать персонализированный подход к ведению таких пациенток, в том числе и на этапе планирования беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз (клинические рекомендации). Российское общество акушеров-гинекологов; 2020.
2. Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В.; Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2021; 18:239–52. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.
3. Tanbo T., Fedorcsak.; Endometriosis - associated infertility: aspects of pathophysiological mechanism and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96:659-67.
4. Abbas S., Ihle P., Köster I., Schubert I.; Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012; 160:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.05.011>.

org/10.1016/j.ejogrb.2011.09.041.

5. Kiesel L., Sourouni M.; Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric*. 2019;22:296–302. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>.

6. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.; et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*. 2022; Volume 2022, Issue 2, hoac009, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.

7. Rolla E.; Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research* 2019; 8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>.

8. Sampson J.A.; Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927; 3:93-110.43.

9. Yovich J.L., Rowland P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S.; Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.007>.

10. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A., Osteen K.G.; Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7:611–26. <https://doi.org/10.1586/eci.11.53>.

11. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C.; Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015:795976. <https://doi.org/10.1155/2015/795976>.

12. Bianco B., André G.M., Vilarino F.L., Peluso C., Mafra F.A., Christofolini D. M.; et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum Immunol*. 2012; 73:306–15. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.12.009>.

13. Jeung I., Cheon K., Kim M.R.; Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:2916070. <https://doi.org/10.1155/2016/2916070>.

14. Кудрявцева Е.В.; Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. 2013. 106–9.

15. Brosens I., Gargett C.E., Guo S.W., Puttemans P., Gordts S., Brosens J.J.; et al. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016; 23:1282–8. <https://doi.org/10.1177/1933719116637919>.

16. Hufnagel D., Li F., Cosar E., Krikun G., Taylor H.S.; The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2015; 33:333–40. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564609>.

17. Panel P., Renouvel F.; Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007; 36:119–28. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.020>.

18. Broi M.G. Da., Ferriani R.A., Navarro P.A.; Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019; 23:273–80. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.

19. Zhong Q., Yang F., Chen X., Li J., Zhong C., Chen S.; Patterns of Immune Infiltration in Endometriosis and Their Relationship to r-AFS Stages. *Front Genet*. 2021; 12:631715. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.631715>.

20. Seyhan A., Ata B., Uncu G.; The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015; 33:422–8. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567820>.

21. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., Gupta M., Harwalker J., Falcone T.; Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215:589.e1-589.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>.

22. Santulli P., Chouzenoux S., Fiorese M., Marcellin L., Lemarechal H., Millischer A.E.; et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod*. 2015; 30:49–60. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu290>.

23. Cranney R., Condous G., Reid S.; An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96:633–43. <https://doi.org/10.1111/aogs.13114>.

24. Da Broi M.G., Navarro P.A.; Oxidative stress and oocyte quality: ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res*. 2016; 364:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.

25. Miller J.E., Ahn S.H., Monsanto S.P., Khalaj K., Koti M., Tayade C.; Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017; 8:7138–47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12577>.

26. Jørgensen H., Hill A.S., Beste M.T., Kumar M.P., Chiswick E., Fedorcsak P.; et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril.* 2017; 107:1191-1199. e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>.
27. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатунова А.В.; Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). *Проблемы Репродукции.* 2018; 24:28–33. <https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>.
28. Соколов Д.И., Кондратьева П.Г., Ярмолинская М.И., Крамарева Н.Л., Селютин А.В., Рулев В.В.; et al. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести. *Медицинская Иммунология.* 2007;9:85–90.
29. Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H.; Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update.* 1998; 4:741–51. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.741>.
30. Králíčková M., Vetvicka V.; Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015; 3:153. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08>.
31. Malvezzi H., Da Broi M.G., Meola J., Rosa E Silva J.C., Ferriani R.A., Navarro P.A.; Peritoneal fluid of women with endometriosis reduces SOD1 in bovine oocytes in vitro maturation. *Cell Tissue Res.* 2018; 372:621–8. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2805-2>.
32. Stilley J.A. W., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L.; Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res.* 2012; 349:849–62. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1309-0>.
33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кавтеладзе Е.В., Шустова В.Б., Цораева Ю.Р.; et al. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный Пациент.* 2019; 17:6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
34. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., Eftekhari T., Asemi Z.; The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol.* 2019; 234:19384–92. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>.
35. Gupta D., Hull M.L., Fraser I., Miller L., Bossuyt P.M.M., Johnson N.; et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4:CD012165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165>.
36. Nisenblatt V., Bossuyt P.M.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S.; et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016:CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
37. Iwabe T., Harada T., Terakawa N.. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53 Suppl 1:19–25. <https://doi.org/10.1159/000049420>.
38. Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V., Stojko R.; Serum and peritoneal fluid immunological markers in adolescent girls with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv.* 2012; 67:374–81. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31825cb12b>.
39. Mechsner S.; Endometriosis : An often unrecognized pain disorder]. *Schmerz.* 2016; 30:477–90. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0154-1>.
40. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z.; Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2017; 77. <https://doi.org/10.1111/aji.12622>.
41. Long X., Ye Y., Zhang L., Liu P., Yu W., Wei F.; et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *Int J Oncol.* 2016; 48:5–12. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3234>.
42. Nirgianakis K., McKinnon B., Ma L., Imboden S., Bersinger N., Mueller M.D.; Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020; 42:113–22. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0064>.
43. Khorram O., Taylor R.N., Ryan I.P., Schall T.J., Landers D.V.; Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169:1545–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90433-j](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90433-j).
44. Chekini Z., Shahhoseini M., Aflatoonian R., Afsharian P.; The Relationship between Functional Promoter Variants of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Endometriosis. *Cell J.* 2021; 22:450–6. <https://doi.org/10.22074/cellj.2021.6858>.
45. Elbaradie S.M.Y., Bakry M.S., Bosilah A.H.; Serum macrophage migration inhibition factor for

diagnosing endometriosis and its severity: case-control study. BMC Womens Health. 2020; 20:189. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01051-0>.

46. Polak G., Barczyński B., Wertel I., Kwaśniewski W., Bednarek W., Derewianka Polak M.; et al. Disrupted iron metabolism in peritoneal fluid may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of women with endometriosis. Ann Agric Environ Med. 2018; 25:587–92. <https://doi.org/10.26444/aaem/75802>.

47. Osuchowska-Grochowska I., Blicharska E., Gogacz M., Nogalska A., Winkler I., Szopa A.; et al. Brief Review of Endometriosis and the Role of Trace Elements. Int J Mol Sci. 2021; 22. <https://doi.org/10.3390/ijms222011098>.

48. Hayashi S., Nakamura T., Motooka Y., Ito F., Jiang L., Akatsuka S.; et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. Redox Biol. 2020; 37:101726. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101726>.

49. Lin X., Dai Y., Tong X., Xu W., Huang Q., Jin X.; et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. Redox Biol. 2020; 30:101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>.

50. Harlev A., Gupta S., Agarwal A.; Targeting oxidative stress to treat endometriosis. Expert Opin Ther Targets. 2015; 19:1447–64. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1077226>.

51. Tian Z., Wang Y., Zhao Y., Chang X. H., Zhu H. L.; Serum and peritoneal fluid leptin levels in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2021; 37:689–93. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1862789>.

52. Barcz E., Milewski L., Radomski D., Dziunycz P., Kamiński P., Roszkowski P.I.; et al. A relationship between increased peritoneal leptin levels and infertility in endometriosis. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2008; 24:526–30. <https://doi.org/10.1080/09513590802288200>.

#### Авторы

Мангилева Яна Андреевна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Врач акушер-гинеколог. Заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

[yanaamangileva@mail.ru](mailto:yanaamangileva@mail.ru)

Чижова Анна Вадимовна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ», ГАУЗ СО «ГКБ №14»

Врач акушер-гинеколог. Заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

[annabobinal7@mail.ru](mailto:annabobinal7@mail.ru)

Кудрявцева Елена Владимировна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ»

Доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии.

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

[elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru)

Исламиди Диана Константиновна

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ», ООО МФЦ «Гармония».

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии.

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

[dishader@yandex.ru](mailto:dishader@yandex.ru)

Геец Андрей Вадимович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ», Врач ординатор кафедры акушерства и гинекологии.

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

an\_geets@mail.ru

*Ja. A. Mangileva<sup>1</sup>, A.V. Chizhova<sup>1</sup>, E.V. Kudrjavceva<sup>2,3</sup>,  
D.K. Islamidi<sup>2,4</sup>, A.V. Geet<sup>2</sup>*

## THE SIGNIFICANCE OF PERITONIAL FLUID IN THE GENESIS OF INFERTILITY IN WOMEN WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS

<sup>1</sup> State Clinical Hospital No. 14, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> Ural State Medical university, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup> Center for Specialized Types of Medical Care “Institute of Cellular Technologies”, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>4</sup> Medical center «Garmonya», Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Endometriosis is a common disease, reaching 10-20% among women of reproductive age. Early diagnosis of this disease (at the stage of formation of endometriotic heterotopias) is difficult due to the absence of typical changes in such non-invasive examination methods: MRI scan, ultrasound, CT scan. At the same time, the gold standard for diagnosis is an aggressive surgical approach — laparoscopy, which allows you to see the exact localization and extent of the lesion with endometriosis. Thereby, this requires the search for new methods of timely diagnosis, which would allow diagnosing genital endometriosis at an early stage. This article presents an overview of scientific articles that examine the role of biochemical parameters (various interleukins, tumor necrosis factor alpha, iron, chemokine) in peritoneal fluid. An increase or decrease in these markers makes it possible to reveal if a patient has external genital endometriosis and can be a factor in non-invasive confirmation of the disease.

**Keywords:** Infertility, external genital endometriosis, peritoneal fluid, diagnosis of endometriosis, peritoneal fluid markers, pregnancy planning

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Kudryavtseva Elena Vladimirovna

elenavladpopova@yandex.ru

Received 19.05.2022

For citation:

Mangileva Ja.A., Chizhova A.V., Kudrjavceva E.V., Islamidi D.K., Geets A.V. The significance of peritoneal fluid in the genesis of infertility in women with ovarian endometriosis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 2, pp. 82–94. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94 (In Russ)

### REFERENCES

1. Endometriosis (clinical recommendations). Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2020. (in Russ)
2. Kudryavtseva E.V., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Chizhova A.V.; Endometriosis: issues of pathogenesis. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2021; 18:239–52. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>. (in Russ)
3. Tanbo T., Fedorcsak P.; Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017; 96:659–67. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.
4. Abbas S., Ihle P., Köster I., Schubert I.; Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health

- insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 160:79–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.09.041>.
5. Kiesel L., Sourouni M.; Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019; 22:296–302. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>.
6. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L.; et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022; 2022:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
7. Rolla E.; Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research.* 2019; 8. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14817.1>.
8. Sampson J.A.; Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3:93-110.43.
9. Yovich J.L., Rowland P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S.; Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson. *Reprod Biomed Online.* 2020; 40:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.007>.
10. Herington J.L., Bruner-Tran K.L., Lucas J.A., Osteen K.G.; Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011; 7:611–26. <https://doi.org/10.1586/eci.11.53>.
11. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C., Singh S.S., Thomas R., Tayade C.; Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:795976. <https://doi.org/10.1155/2015/795976>.
12. Bianco B., André G.M., Vilarino F.L., Peluso C., Mafra F.A., Christofolini D.M.; et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Hum Immunol.* 2012; 73:306–15. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.12.009>.
13. Jeung I., Cheon K., Kim M.R.; Decreased Cytotoxicity of Peripheral and Peritoneal Natural Killer Cell in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:2916070. <https://doi.org/10.1155/2016/2916070>.
14. Kudryavtseva E.V.; The role of detoxification genes in the formation of the pathology of the reproductive system. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki= Bulletin of the Ural Medical Academic Science.* 2013:106–9. (in Russ)
15. Brosens I., Gargett C. E., Guo S. W., Puttemans P., Gordts S., Brosens J. J.; et al. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reprod Sci.* 2016; 23:1282–8. <https://doi.org/10.1177/1933719116637919>.
16. Hufnagel D., Li F., Cosar E., Krikun G., Taylor H.S.; The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015; 33:333–40. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564609>.
17. Panel P., Renouvel F.; Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007; 36:119–28. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2006.12.020>.
18. Broi M.G. Da., Ferriani R.A., Navarro P.A.; Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2019; 23:273–80. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
19. Zhong Q., Yang F., Chen X., Li J., Zhong C., Chen S.; Patterns of Immune Infiltration in Endometriosis and Their Relationship to r-AFS Stages. *Front Genet.* 2021; 12:631715. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.631715>.
20. Seyhan A., Ata B., Uncu G.; The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med.* 2015; 33:422–8. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567820>.
21. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., Gupta M., Harwalker J., Falcone T.; Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215:589.e1-589.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>.
22. Santulli P., Chouzenoux S., Fiorese M., Marcellin L., Lemarchal H., Millischer A.E.; et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod.* 2015; 30:49–60. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu290>.
23. Cranney R., Condous G., Reid S.; An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96:633–43. <https://doi.org/10.1111/aogs.13114>.
24. Da Broi M.G., Navarro P.A.; Oxidative stress and oocyte quality: ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res.* 2016; 364:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.

25. Miller J.E., Ahn S.H., Monsanto S.P., Khalaj K., Koti M., Tayade C.; Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*. 2017; 8:7138–47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12577>.
26. Jørgensen H., Hill A.S., Beste M.T., Kumar M.P., Chiswick E., Fedorcsak P.; et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017; 107:1191–1199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>.
27. Adamyan L.V., Martirosyan Y.O., Asaturova A.V.; Etiopatpogenesis of endometriosis-associated infertility (a review). *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy Reproduktsii*. 2018; 24:28–33. <https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>. (in Russ)
28. Sokolov D. I., Kondrat'eva P. G., Jarmolinskaja M. I., Kramareva N. L., Seljutin A. V., Rulev V. V.; et al. The content of chemokines and cytokines in the peritoneal fluid of patients with external genital endometriosis of moderate severity. *Meditinskaya Immunologiya = medical immunology*. 2007; 9:85–90. (in Russ)
29. Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H.; Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update*. 1998; 4:741–51. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.741>.
30. Králíčková M., Vetvicka V.; Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med*. 2015; 3:153. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08>.
31. Malvezzi H., Da Broi M.G., Meola J., Rosa E Silva J.C., Ferriani R.A., Navarro P.A.; Peritoneal fluid of women with endometriosis reduces SOD1 in bovine oocytes in vitro maturation. *Cell Tissue Res*. 2018; 372:621–8. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2805-2>.
32. Stilley J.A. W., Birt J.A., Sharpe-Timms K.L.; Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*. 2012; 349:849–62. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1309-0>.
33. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M. B., Kavteladze E.V., Shustova V.B., Tsoraeva Ju.R.; et al. Endometriosis associated Infertility: from Myths to Harsh Reality. *Trudnyj pacient = difficult patient*. 2019; 17:6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>. (in Russ)
34. Samimi M., Pourhanifeh M.H., Mehdizadehkashi A., Eftekhar T., Asemi Z.; The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*. 2019; 234:19384–92. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>.
35. Gupta D., Hull M.L., Fraser I., Miller L., Bossuyt P.M.M., Johnson N.; et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD012165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165>.
36. Nisenblat V., Bossuyt P.M.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S.; et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016:CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
37. Iwabe T., Harada T., Terakawa N.. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53 Suppl 1:19–25. <https://doi.org/10.1159/000049420>.
38. Droszol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V., Stojko R.; Serum and peritoneal fluid immunological markers in adolescent girls with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67:374–81. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31825cb12b>.
39. Mechsner S.; Endometriosis : An often unrecognized pain disorder. *Schmerz*. 2016; 30:477–90. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0154-1>.
40. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z.; Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017; 77. <https://doi.org/10.1111/aji.12622>.
41. Long X., Ye Y., Zhang L., Liu P., Yu W., Wei F.; et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *Int J Oncol*. 2016; 48:5–12. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3234>.
42. Nirgianakis K., McKinnon B., Ma L., Imboden S., Bersinger N., Mueller M.D.; Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020; 42:113–22. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0064>.
43. Khorram O., Taylor R.N., Ryan I.P., Schall T.J., Landers D.V.; Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;

169:1545–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90433-j](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90433-j).

44. Chekini Z., Shahhoseini M., Aflatoonian R., Afsharian P.; The Relationship between Functional Promoter Variants of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Endometriosis. *Cell J* 2021;22:450–6. <https://doi.org/10.22074/cellj.2021.6858>.

45. Elbaradie S.M.Y., Bakry M.S., Bosilah A.H.; Serum macrophage migration inhibition factor for diagnosing endometriosis and its severity: case-control study. *BMC Womens Health*. 2020; 20:189. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01051-0>.

46. Polak G., Barczyński B., Wertel I., Kwaśniewski W., Bednarek W., Derewianka Polak M.; et al. Disrupted iron metabolism in peritoneal fluid may induce oxidative stress in the peritoneal cavity of women with endometriosis. *Ann Agric Environ Med*. 2018; 25:587–92. <https://doi.org/10.26444/aaem/75802>.

47. Osuchowska-Grochowska I., Blicharska E., Gogacz M., Nogalska A., Winkler I., Szopa A.; et al. Brief Review of Endometriosis and the Role of Trace Elements. *Int J Mol Sci*. 2021; 22. <https://doi.org/10.3390/ijms222011098>.

48. Hayashi S., Nakamura T., Motooka Y., Ito F., Jiang L., Akatsuka S.; et al. Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice. *Redox Biol*. 2020; 37:101726. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101726>.

49. Lin X., Dai Y., Tong X., Xu W., Huang Q., Jin X.; et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol*. 2020; 30:101431. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101431>.

50. Harlev A., Gupta S., Agarwal A.; Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19:1447–64. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1077226>.

51. Tian Z., Wang Y., Zhao Y., Chang X.H., Zhu H.L.; Serum and peritoneal fluid leptin levels in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2021; 37:689–93. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1862789>.

52. Barcz E., Milewski L., Radomski D., Dziunycz P., Kamiński P., Roszkowski P.I.; et al. A relationship between increased peritoneal leptin levels and infertility in endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2008; 24:526–30. <https://doi.org/10.1080/09513590802288200>.

#### Authors

Yana A. Mangileva

Ural State Medical University, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «State Clinical Hospital No. 14».

MD, Obstetrician-gynecologist, Aspirant Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology  
3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028  
[yanaamangileva@mail.ru](mailto:yanaamangileva@mail.ru)

Anna V. Chizhova

Ural State Medical University, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region «State Clinical Hospital No. 14»

MD, Obstetrician-gynecologist, Заочный Aspirant Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology  
3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028  
[annabobina17@mail.ru](mailto:annabobina17@mail.ru)

Elena V. Kudryavtseva

Ural State Medical University. Center for Specialized Types of Medical Care “Institute of Cellular Technologies”.

PhD, MD, assistant professor  
3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028  
[elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru)

Diana K. Islamidi

Ural State Medical University, medical center «Garmonyia», Yekaterinburg, Russia

PhD, MD, assistant professor  
3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028  
dishader@yandex.ru

Andrey V. Geets  
Ural State Medical University  
Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology  
3 Repin st. Yekaterinburg Russian Federation, 620028  
an\_geets@mail.ru