

УДК 618.11/13-007.415-073.7
DOI: 10.24061/1727-0847.23.1.2024.21

О. В. Бакун

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – проф. О. М. Юзько) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

СУЧАСНІ НЕІНВАЗИВНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ, АСОЦЬОВАНОГО ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ

Резюме. Ендометріоз – захворювання, що характеризується розростанням морфологічно та функціонально подібної до ендометрію тканини поза порожниною матки. Рання діагностика ендометріозу дуже утруднена. Золотим стандартом діагностики вважається хірургічний метод – лапароскопія, яка проводиться при безплідності, тазових болях або наявності об’ємних утворень малого таза. Однак зараз цей підхід переглядається, і актуальним є пошук маркерів ендометріозу для більш ранньої діагностики цього захворювання.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані про перспективні неінвазивні маркери ендометріозу, які визначаються в різних біологічних середовищах.

Матеріал і методи. Нами проведено пошук наукової літератури з метою аналізу даних неінвазивних методів діагностики ендометріозу.

Результати. Ми оцінили понад 30 передбачуваних біомаркерів у перитонеальній рідині, сироватці крові, сечі та слині, а також їх комбінації у публікаціях, які відповідали критеріям відбору. Дослідження оцінювали діагностичну цінність та ефективність біомаркерів ендометріозу, але результати цих досліджень іноді були суперечливими. Нам не вдалося ідентифікувати жоден біомаркер чи комбінацію біомаркерів, які однозначно виявилися б клінічно корисними. Найбільш значущі зміни біохімічного складу спостерігалися в перитонеальній рідині, проте для її отримання необхідне інвазивне втручання.

Обговорення. Дослідження слини та сечі продемонстрували багатообіцяючі результати щодо діагностичної точності, але докази були низької якості для впровадження їх у клінічні рекомендації. Ряд біомаркерів сироватки крові може бути корисним або для виявлення ендометріозу на ранніх стадіях, або для диференціації ендометріому яєчника від інших доброякісних утворень яєчників, але доказів для того, щоб зробити висновки, недостатньо.

Висновок. На сьогоднішній день жоден з біомаркерів не показав достатньої точності для клінічного використання за межами науково-дослідного середовища, проте дослідження в цій галузі, як і раніше, є перспективними.

Ключові слова: ендометріоз, перитонеальна рідина, безпліддя, інтерлейкіни, хемотаксичні цитокіни, ендометріома.

Ендометріоз – одне з найпоширеніших захворювань у жінок репродуктивного періоду, що характеризуються розростанням гістологічно та функціонально схожою на ендометрій тканини за межами порожнини матки переважно на тазовій очеревині та органах малого таза [1]. Також виявляються екстрагенітальні локалізації, наприклад, шкірні рубці, очі, легені тощо. Провідними клінічними проявами на етапі дебюту захворювання є безпліддя та хронічні тазові болі, проте жодних патогномічних симптомів ендометріозу не існує, захворювання клінічно гетерогенне, що ускладнює діагностику [2].

На сьогоднішній момент не можна назвати точні причини та механізми розвитку ендометріозу, існує кілька гіпотез. Основними є: теорія ретроградного закидання ендометрію через фалопієві труби, цілімічна, метапла- є хірургічний метод – лапароскопія з гістологічним підтвердженням ендометріодних вогнищ. Однак, в останніх рекомендаціях ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Європейське товариство репродукції людини та ембріології) 2022 року це було оскаржено: діагностика ендометріом або глибокого інфільтративного ендометріозу може бути виконана за допомогою ультразвуково-

го методу або МРТ та гістологічного підтвердження. Лапароскопія більше не є золотим стандартом діагностики, і тепер її рекомендують пацієнтам тільки у разі наявності клініки ендометріозу за відсутності його візуалізації за результатами УЗД та МРТ та/або за відсутності клінічної відповіді на емпіричне лікування [3]. Крім того, пошук неінвазивних лабораторних маркерів ендометріозу важливий для пацієток із синдромом хронічного тазового болю, у яких не вдається виявити точну причину болю за результатами інструментальних методів обстеження, у деяких випадках вони в перспективі можуть допомогти визначити, чи є доцільність для оперативного лікування [4].

Ця проблема вимагає пошуку нових методів неінвазивної діагностики ендометріозу на ранніх стадіях захворювання для своєчасної постановки діагнозу та початку лікування, а також у деяких випадках для корекції репродуктивних планів жінки. Тому на сьогоднішній день стає перспективним напрямком вивчення біохімічних показників, що змінюються при ендометріозі, у різних біологічних рідинах людини таких як: сироватка і плазма крові, слина, піхви, що відділяється, сеча тощо.

Мета дослідження: проаналізувати та узагальнити сучасні дані про перспективні неінвазивні маркери ендометріозу, що визначаються в різних біологічних середовищах.

Матеріал і методи. Нами проведено пошук наукової літератури з метою аналізу даних неінвазивних методів діагностики ендометріозу. Особливу увагу було приділено роботам, в яких описані потенційні маркери для неінвазивної діагностики ендометріозу.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з даними систематичного огляду наукових статей одним з провідних механізмів при зовнішньому генітальному ендометріозі (ЗГЕ) є порушення архітекtonіки малого таза за рахунок формування спайкового процесу різних ступенів тяжкості, що призводить до трубного фактора безплідності, а також є причиною формування тазових болей, у тому числі циклічних [5]. Розвиток спайкового процесу асоційовано із запаленням та порушенням місцевого імунітету. Імунологічні фактори, такі як підвищені рівні цитокінів (ФНП-а, хемотоксин та інші), аутоантитіл (антинуклеарні та антифосфоліпідні антитіла), відіграють біохімічну роль у формуванні безпліддя за рахунок локального розвитку запального процесу, збільшення активних фолікулярного апарату, що призводить до ановуляторного менструального циклу [6].

Біохімічний склад перитонеальної рідини. Очевидним стає той факт, що найбільш значущим

середовищем, що змінюється, при зовнішньому генітальному ендометріозі є перитонеальна рідина (ПР), оскільки вона безпосередньо знаходиться в прямому контакті з вогнищами ендометріозу. Незважаючи на те, що вивчення складу перитонеальної рідини – це інвазивний метод, ці дослідження можуть стати базою для пошуку найперспективніших неінвазивних маркерів. Саме ті маркери, які змінюються при різних стадіях ендометріозу в ПР, можуть визначатися і в інших біологічних рідинах, таких як кров, сеча, слина. Біохімічний склад ПР, що змінюється, може бути як наслідком прогресування ЗГЕ, так і фактором, що провокує його розвиток. Тому сьогодні активно обговорюється склад ПР, який корелює з тяжкістю ендометріозу. У перитонеальній рідині відзначається значне підвищення концентрації глікоделіну (PP14), мідкіну (гепарин-зв'язуючого білка), прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), хемотаксину у пацієток з ендометріозом. Підвищення цих показників відображає характерні для ендометріозу запальні, проліферативні процеси, зокрема ангиогенез [7]. Попри те, що на сьогодні досліджено і запропоновано багато маркерів, що належать до процесу ангиогенезу, та якоюсь мірою спостерігають кореляцію з виявленням, зі студіюванням ендометріозу, все ж маркерів, які б безапелятивно підтверджували свою причетність та вказували на специфічність ендометріозу, немає. Зафіксовано підвищення фактора росту фібробластів-2 (FGF-2), ангиогеніну та розчинного Flt-1 (VEGFR-1) у сироватці крові жінок з ендометріозом [8].

Також автори відзначили зміну рівня деяких маркерів залежно від фази менструального циклу: інтерлейкіну 8, остеопротегрину, моноцитарного хемоаттрактантного білка 1 та дефенсину [9]. Дані показники біохімічного складу ПР відображають запальний характер, що стимулює активність фібробластів і, як наслідок, розвиток спайкового процесу органів малого таза.

Цікавим і новим напрямом стала протеоміка, – напрямком молекулярної біології, що досліджує всі білки, які можуть синтезувати клітини або тканини [10]. Такий підхід має місце й у вивченні білкового спектру ПЗ, що змінюється при ендометріозі [11]. Надалі перспективним напрямом може стати вивчення білкового спектру в інших біологічних рідинах та оцінка кореляції їх протеомного складу з таким у ПР.

Неінвазивна діагностика. За спостереженнями багатьох авторів дослідження сироватки крові у пацієток з ендометріозом є найпоширенішим після дослідження ПР. Найбільш вивчено дослідження цитокінів, що включають фактор некрозу

пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіни, колонієстимулюючий фактор, інтерферони, що продукуються імунними клітинами.

ФНП- α – група білків, що синтезується макрофагами, Т-хелперами першого порядку, здатна пригнічувати синтез імуноглобулінів, надавати цитотоксичну дію, посилює інсулінрезистентність, проникність судин. Крім того, ФНП- α здатний стимулювати утворення інших запальних речовин. Відзначається його підвищення при ЗГЕ різного ступеня тяжкості. Є окремі спостереження, що свідчать про те, що застосування антагоністів ФНП- α при ендометріозі сприяє настанню вагітності, побічно свідчуючи про значну роль ФНП- α у генезі безплідності при ендометріозі [12].

Також обговорюється роль антифосфоліпідних антитіл при ЗГЕ, відзначається підвищення їхнього рівня у жінок, хворих на ЗГЕ, у сироватці крові [13]. Це підтверджує значення аутоімунних процесів у розвитку ендометріозу.

Багато авторів намагалися дослідити генетичну схильність до ендометріозу [14]. На сьогоднішній день у різних роботах описано понад 200 генетичних варіантів, асоційованих з розвитком ендометріозу [15]. До генів-кандидатів ендометріозу належать, наприклад, ESR1, ESR2, CYP19A1, CYP17A1, GSTM1, GSTP1, TNF, TP53 та багато інших [16]. Дані дослідження допомагають краще розуміти патогенез ендометріозу, проте через низьку чутливість і специфічність дослідження генетичних поліморфізмів щодо ендометріозу цей метод мало використовується в клінічній практиці [17].

Мікро РНК стали вивчати відносно недавно, і їхня корисність для виявлення ендометріозу залишається невизначеною. JH Hwang зі співавт., а також M. Dutta показали значні зміни білків сироватки крові, виявлені шляхом вестерн-блот (рівень гаптоглобіну (HP), С-область каппа-ланцюга Ig (IGKC), альфа-1В-глікопротеїн (A1BG)) залежно від стадії ендометріозу. При цьому для I стадії відзначали більш значне збільшення білків гаптоглобіну і С-область каппа ланцюга Ig [18]. Інші дослідники показали кореляційний зв'язок стадії ендометріозу з такими біохімічними показниками як лужна фосфатаза, загальний білок, глюкоза, СА-125 та цитокератин-19 [19]. Найбільш вивченим глікопротеїном при ендометріозі є СА-125. Антиген СА-125 виявлено на поверхневих мембранах ендометріюїдних гетеротопій. Вміст ендометріюїдних кіст містить СА-125 у високих концентраціях. Рівень СА-125 може корелювати із прогресуванням захворювання. На сьогодні в багатьох дослідженнях представлено різні панелі

біомаркерів, котрі в сукупності дають вищу чутливість та специфічність до ендометріозу. СА-125 вимірювали одночасно з урокортином [20], антитілами до хламідіозу, CD23, цитокінами запалення та іншими компонентами. Однак жодна з цих комбінацій не дозволила зробити достовірні висновки і не забезпечила результати на висунуті вимоги. Показано, що інший пухлинний маркер яєчника, СА-19, підвищений при ендометріозі, але має порівняно нижчу чутливість, ніж СА-125, для виявлення ендометріозу [21]. Ці результати потрібно ще оцінювати в подальшому.

Більше 10 років тому було опубліковано метааналіз, який показав, що оцінка СА-125 може бути кориснішою при діагностиці III-IV стадій захворювання, ніж для I-II стадії ендометріозу. Загалом рівень СА-125, як правило, вищий у жінок з ендометріозом порівняно з жінками без ендометріозу (чутливість 79 % проти 44 % при 30 МО/мл). Визначення рівня СА-125 може мати невисоку діагностичну цінність, але водночас цей показник може бути одним із критеріїв ефективності проведеної терапії, також він використовується для оцінки ризику рецидиву ендометріозу після хірургічного лікування [22]. Статистично значущою (порівняно зі здоровими жінками) виявилася зміна при ендометріозі показників альфа-фетопроतेїну (АФП), СА-19-9, HE4-фактора, хемоаттрактного білка моноцитів та судинно-ендотеліального фактора росту (СЕФР). Але при цьому ці показники часто можуть змінюватися і при інших захворюваннях, у зв'язку з чим вони є низькоспецифічними для ендометріозу і вимагають проведення диференціальної діагностики.

Останнім часом з'явилася та накопичується інформація про застосування мас-спектрометрії у діагностиці ендометріозу. Наприклад, при ендометріозі використовується метод MALDI-TOF MS (матрично-активована лазерна десорбція/іонізація). Ця методика не розрахована на ідентифікацію конкретної речовини, а вибудовує математичну модель і є високочутливим скринінговим методом. Методика підходить для дослідження багатьох біологічних рідин [23].

Неоднозначним є вивчення ролі цитокератину 19 (CYFRA 21-1), – білка цитоскелету епітеліоцитів у сечі. Його зміна у вигляді підвищення показника більш характерна для різних онкологічних процесів. Є дані, які показують характерний зв'язок між рівнем цитокератину 19 та наявністю ендометріозу, проте не у всіх дослідженнях цей зв'язок підтверджується [24]. Підвищення у сечі CYFRA 21-1 (попередньо взятий аналіз перед операцією) був характерним при ендометріозі, підтвердже-

ному лапароскопічно [25]. Також пропонуються такі маркери сечі, як енотаза 1 (NNE) та вітамін D-зв'язуючий білок (VDBP), але, враховуючи малі групи дослідження, говорити про їх значущість складно [26].

У мета-аналізі Y. Gao із співавт. вивчали гормональні біомаркери ендометріозу. Було показано, що серед них найбільшу чутливість має вимір рівня ароматази. Проте автори підкреслюють, що дослідження, включені до мета-аналізу, були переважно невисокою якістю, і потрібна додаткова перевірка одержаних результатів [27].

Дослідження показників слини при ендометріозі нечисленні. Вивчався взаємозв'язок виділеного кортизолу залежно від ступеня інтенсивності ендометріоз-асоційованого болю. У групі жінок з ендометріозом було одержано нижчі рівні гормону порівняно з контрольною групою [28]. Також китайські вчені відзначили велику чутливість вимірювання СА-125 у слині у хворих на ендометріоз порівняно з дослідженням сироватки крові та сечі [29]. Зазначаються й окремі згадки про зміну прогестерону в слині. При цьому дані дослідження проведені на малих групах, що потребує більш глибокого дослідження.

Обговорення. Постановка правильного діагнозу ендометріозу часто буває проблематичною, оскільки симптоми, що виявляються, можуть бути неспецифічними і асоціюватися з низкою інших станів. Інформативність УЗД аденоміозу безпосередньо залежить від роздільної здатності використовуваної апаратури, а також від виду дослідження; значуща інформація для діагностики аденоміозу може бути отримана тільки при трансвагінальному дослідженні. Саме використанням неоднакової за рівнем дозволу апаратури можна пояснити ступінь різниці даних про ефективність ехографії при виявленні аденоміозу.

Кокранівський огляд 2016 року надає такі дані щодо ефективності ТВУЗД та МРТ у діагностиці геніального ендометріозу (ГЕ) та ендометріом: для яєчникового ендометріозу (ендометріома) специфічність ТВУЗД становить 96 %, чутливість – 93 %; специфічність МРТ – 91 %, чутливість – 95 %. Для глибокого ендометріозу специфічність ТВУЗД становить 94 %, чутливість – 79 %; для МРТ – специфічність – 77 %, чутливість – 94 %. Отже, ТВУЗД та МРТ у досвідчених руках стають «золотим стандартом» для діагностики ендометріом і ГЕ. Проте неінвазивна діагностика поверхневих форм залишається серйозною проблемою; поверхневий ендометріоз не може бути точно діагностований або виключений за допомогою доступних методів візуалізації [1].

Згідно даних консенсусу групи IDEA 2016 року, ТВУЗД є інструментом дослідження першої лінії при обстеженні жінок з підозрою на ендометріоз, адже здатність УЗД виявляти ендометріоз яєчників (ЕЯ) і ГЕ (кишкового та некишкового) Методи візуалізації, такі як трансвагінальне УЗД та МРТ, можуть допомогти ідентифікувати ендометріоми яєчників або ректовагінальні ендометріодні вузли, але вони не є корисними в діагностиці перитонеального ендометріозу [30]. Аналіз показників крові, сечі чи слини в перспективі допоможе уникнути інвазивної процедури, а також дозволить провести диференціальну діагностику [31]. Інша роль біомаркерів полягає у підтвердженні терапевтичної ефективності та оцінці ризику рецидиву захворювання [32]. Тому ми вирішили провести огляд літератури, щоб визначити, які біомаркери були запропоновані для використання у клінічній практиці. Пошук виявив понад 30 можливих біомаркерів, які були досліджені. Однак жоден з них не має чіткого клінічного застосування, необхідно провести подальші дослідження, щоб встановити їхню справжню діагностичну цінність.

Найбільша кількість наукових спостережень присвячена дослідженню перитонеальної рідини, як середовища, що безпосередньо контактує з осередками ендометріозу та найбільш схильною до зміни [33]. Складність отримання ПР обмежує її використання в діагностиці ендометріозу та/або визначенні його стадії, тому необхідно проводити пошук маркерів у інших біологічних середовищах [34].

Мало приділено уваги таким біологічним рідинам як сеча та слина. Дослідження СА-125, цитокератину-19 показало більш високу чутливість при діагностиці ендометріозу при визначенні даних показників саме в сечі або слині, ніж у сироватці крові. Завдяки простоті та доступності забору сечі та слини, вимірювання певних показників у цих середовищах може у перспективі бути зручним неінвазивним скринінговим методом для діагностики та визначення стадії ендометріозу.

Єдиним біомаркером ендометріозу, який активно використовувався у клінічній практиці протягом останніх 20 років, є СА-125. Однак діагностична цінність даного біомаркера в діагностиці ендометріозу низька, навіть незважаючи на те, що він давав певні надії у виявленні більш тяжкої стадії захворювання та ендометріодних кіст яєчників [35]. Китайські вчені відзначили велику чутливість вимірювання СА-125 у досліджуваній слині у хворих на ендометріоз порівняно з дослідженням сироватки крові та сечі [36].

В даний час жоден з біомаркерів, розглянутих у цьому огляді, не може бути рекомендований для рутинної клінічної практики, оскільки доказів недостатньо, або вони мали низьку якість [37-38].

Висновки. 1. Враховуючи відсутність явних клінічних проявів ендометріозу на ранніх стадіях захворювання, своєчасна діагностика є досить складною. Пошук нових неінвазивних діагностичних тестів є пріоритетним завданням. 2. Дослідження слини та сечі продемонстрували, що у цих біологічних рідинах можуть бути певні зміни біохімічного фенотипу при ендометріозі. Однак подібних робіт було недостатньо, або докази мали низьку якість. Визначення рівня деяких біомаркерів

сироватки крові може бути корисним або для виявлення тазового ендометріозу, або для диференціації ендометріоми яєчника від інших доброякісних утворень яєчників, але доказів для того, щоб зробити значні висновки недостатньо. Загалом, на сьогоднішній день жоден з біомаркерів не показав достатньої точності для клінічного використання за межами науково-дослідного середовища, пошук біомаркерів ендометріозу досить проблематичний, але, можливо, результати будуть оптимістичнішими при аналізі їх різних поєднань.

Перспективи подальших досліджень. Розширити дані про неінвазивні маркери ендометріозу, які визначаються у біологічних рідинах.

References

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. 2023 Jan 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 33620854.
2. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1048-79. doi: 10.1210/er.2018-00242.
3. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb;44(2):191-8. doi: 10.1111/jog.13559.
4. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: A Retrospective Analysis on Diagnostic Data in a Cohort of 4,401 Patients. *In Vivo*. 2022 Jan-Feb;36(1):430-8. doi: 10.21873/invivo.12721.
5. Muhaidat N, Saleh S, Fram K, Nabhan M, Almahallawi N, Alryalat SA, et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Womens Health*. 2021 Oct 31;21(1):381. doi: 10.1186/s12905-021-01530-y.
6. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
7. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Mar;85(3): e13384. doi: 10.1111/aji.13384.
8. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659-67. doi: 10.1111/aogs.13082.
9. Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23:273-80. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
10. Da Broi MG, Navarro PA. 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>.
11. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L, Imboden S, Bersinger N, Mueller MD. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020 May 8;42(2):113-22. doi: 10.1515/hmbci-2019-0064.
12. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4(4): CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165.
13. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 1;2016(5): CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
14. James P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics. *Q Rev Biophys*. 1997 Nov;30(4):279-331. doi: 10.1017/s0033583597003399.

15. Marianowski P, Szymusik I, Hibner M, Barcz E, Wielgoś M. Zastosowanie proteomiki do badań nad endometroza [Proteomics in endometriosis]. *Ginekol Pol.* 2013 Oct;84(10):877-81. Polish. doi: 10.17772/gp/1655.
16. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):702-16. doi: 10.1093/humupd/dmu015.
17. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 4;21(5):1765. doi: 10.3390/ijms21051765.
18. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020 Jan 1;26(1):73-102. doi: 10.1093/humupd/dmz034.
19. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. The genetic background of endometriosis: can ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for its development? *Int J Mol Sci.* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218235>.
20. Marla S, Mortlock S, Houshdaran S, Fung J, McKinnon B, Holdsworth-Carson SJ, et al. Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Mol Hum Reprod.* 2021 Jan 22;27(1): gaaa082. doi: 10.1093/molehr/gaaa082.
21. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2015 Aug;11(5):577-86. doi: 10.2217/whe.15.41.
22. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):327-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
23. Hwang JH, Lee KS, Joo JK, Wang T, Son JB, Park JH, et al. Identification of biomarkers for endometriosis in plasma from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep.* 2014 Aug;10(2):725-30. doi: 10.3892/mmr.2014.2291.
24. Dutta M, Subramani E, Taunk K, Gajbhiye A, Seal S, Pendharkar N, et al. Investigation of serum proteome alterations in human endometriosis. *J Proteomics.* 2015 Jan 30;114:182-96. doi: 10.1016/j.jprot.2014.10.021.
25. 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;47:1441-50. <https://doi.org/10.1111/jog.14654>.
26. 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 Apr;77(4). doi: 10.1111/aji.12622.
27. Wang L, Liu HY, Shi HH, Lang JH, Sun W. Urine peptide patterns for non-invasive diagnosis of endometriosis: a preliminary prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jun;177:23-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.03.011.
28. Lessey BA, Savaris RF, Ali S, Brophy S, Tomazic-Allen S, Chwalisz K. Diagnostic accuracy of urinary cytokeratin 19 fragment for endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 May;22(5):551-5. doi: 10.1177/1933719114553064.
29. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 23;2015(12): CD012019. doi: 10.1002/14651858.CD012019.
30. Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A, et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):46-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.016.
31. Gao Y, Shen M, Ma X, Li J, Wang B, Wang J, et al. Seven Hormonal Biomarkers for Diagnosing Endometriosis: Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Sep-Oct;26(6):1026-35.e4. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.004.
32. Petrelluzzi KF, Garcia MC, Petta CA, Grassi-Kassisse DM, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress.* 2008 Sep;11(5):390-7. doi: 10.1080/10253890701840610.
33. Chen DX, Li FQ. [Primary research on saliva and serum CA125 assays for detecting malignant ovarian tumors]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1990 Mar;25(2):84-5, 123-4.
34. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med.* 2022 Jan 26;11(3):612. doi: 10.3390/jcm11030612.

35. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril.* 2017 May;107(5):1191-9.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013.
36. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7265238. doi: 10.1155/2017/7265238.
37. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jul;100(7):1165-75. doi: 10.1111/aogs.14099.
38. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2(2): CD009591. doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2.

A MODERN NONINVASIVE METHODS OF DIAGNOSIS GENITAL ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY

Abstract. Endometriosis is a disease characterized by an overgrowth of morphologically and functionally endometrium-like tissue outside the uterine cavity. Early diagnosis of endometriosis is very difficult. The gold standard for diagnosis is the surgical method – laparoscopy, performed for infertility, pelvic pain or the presence of pelvic masses. However, this approach is currently being reconsidered, and the search for endometriosis markers for earlier diagnosis of this disease is relevant. The purpose of the literature review was to summarize the current data on promising noninvasive markers of endometriosis determined in various biological media. Materials and methods – summarized a modern data about perspective noninvasive markers of genital endometriosis associated with infertility, determined difference biological fluid. Results We evaluated more than 30 biomarkers in peritoneal fluid, serum, urine, and saliva, as well as their combinations in publications that met the selection criteria. Studies have evaluated the diagnostic value and efficacy of endometriosis biomarkers, but the results of these studies have sometimes been inconsistent. We were unable to identify a single biomarker or combination of biomarkers that was unequivocally clinically useful. The most significant changes in biochemical composition were observed in peritoneal fluid, but it requires invasive intervention to obtain it. Discussion. Saliva and urine studies have shown promising results in terms of diagnostic accuracy, but the evidence was of low quality for introduction into clinical guidelines. A number of serum biomarkers may be useful either for detecting endometriosis at early stages or for differentiating ovarian endometrioma from other benign ovarian masses, but the evidence for meaningful conclusions is insufficient. Conclusion. None of the biomarkers have shown sufficient accuracy for clinical use outside of the research environment, yet research in this area remains promising.

Key words: endometriosis, peritoneal fluid, infertility, interleukins, chemotactic cytokines.

Відомості про автора:

Бакун Оксана Валеріанівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the author:

Bakun Oksana V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of the Obstetrical and Gynecology of the institution of higher education of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 26.01.2024 р.

Рецензент – проф. О. В. Кравченко (Чернівці)