

# МАРКЕРЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

## RECURRENCE MARKERS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**L. Trubnikova  
I. Antoneeva  
M. Iglina  
M. Albutova  
A. Klykova  
T. Larina**

*Summary.* The aim of this paper is to summarize the current knowledge about markers of recurrence of external genital endometriosis. Endometriosis is a common gynecological disease characterized by overgrowth of endometriosis-like tissue outside the uterus. Endometriosis is able to recur after both surgical treatment and drug therapy in about half of cases. Recurrence of external genital endometriosis represents a major challenge in clinical management because it is associated with pain and cramping, infertility, and overall decreased quality of life. The discovery of markers of recurrence contributes to an earlier diagnosis of recurrence and the possibility of timely treatment of patients with this disease.

*Keywords:* external genital endometriosis, biomarkers, recurrence, miRNA, CA125, HE4, VEGF, cytokines.

**Трубникова Лариса Игнатьевна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет  
trubnicova-li@yandex.ru

**Антонеева Инна Ивановна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет  
aii72@mail.ru

**Иглина Марина Александровна**

Кандидат медицинских наук, доцент,  
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет  
marinaiglina@mail.ru

**Албутова Марина Леонидовна**

Кандидат медицинских наук, доцент,  
ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет  
albutova.m@yandex.ru

**Клыкova Алина Вячеславовна**

Аспирант, ФГБОУ ВО Ульяновский государственный  
университет  
alina\_2711@mail.ru

**Ларина Татьяна Николаевна**

Аспирант, ФГБОУ ВО Ульяновский  
государственный университет  
larinatatyana2010@mail.ru

*Аннотация.* Целью данной работы является обобщение современных знаний о маркерах рецидива наружного генитального эндометриоза. Эндометриоз — распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся разрастанием эндометриоподобной ткани за пределами матки. Эндометриоз способен рецидивировать как после проведения хирургического лечения, так и после медикаментозной терапии примерно в половине случаев. Рецидив наружного генитального эндометриоза представляет собой серьезную проблему в клиническом лечении, поскольку он связан с болью и спазмами, бесплодием и общим снижением качества жизни. Открытие маркеров рецидивирования способствует более раннему диагнозу рецидивов и возможности своевременного лечения пациенток с этим заболеванием.

*Ключевые слова:* наружный генитальный эндометриоз, биомаркеры, рецидивирование, миРНК, CA125, HE4, VEGF, цитокины.

Эндометриоз — широко распространенное хроническое эстрогензависимое доброкачественное женское заболевание. Оно связано с несбалансированным иммунным ответом, местными воспалительными процессами и повышенным образованием аутоантител. Эндометриоз представляет собой состояние, которое возникает, когда активные железы и строма эндометрия обнаруживаются вне матки, вызывая постоянное воспаление в этих тканях. Распространенность эндометриоза варьирует от 5 % до 10 % среди жен-

щин, от 20 % до 25 % среди женщин, обращающихся к гинекологам, и может достигать 45 %–50 % среди женщин с бесплодием. Фактическая частота этой проблемы неизвестна, поскольку рост случаев эндометриоза связан как с увеличением частоты заболеваемости, так и с усовершенствованием методов диагностики (Medvedev, Rokrovenko, 2019). В частности, генитальный эндометриоз ассоциируется с бесплодием в 25–50 % случаев, а перитонеальная форма сопровождается бесплодием в 60–80 % случаев (Bakun, 2021).

В настоящее время современные технологии неинвазивной визуализации тканей организма обеспечивают возможность точной диагностики различных патологических изменений в органах (Альмова, 2019). Тем не менее, стандартное применение ультразвуковых методов не всегда достаточно эффективно для выявления эндометриоза на ранних стадиях (Барто, 2019). Несмотря на достигнутые успехи, диагностика эндометриоза несовершенна, и в основном она основывается на хирургическом обследовании, обычно с помощью лапароскопии. Инвазивного характера диагностики эндометриоза можно было бы избежать, если бы существовали чувствительные биомаркеры для дифференциальной диагностики эндометриоза (Pantou и др., 2023).

Для подтверждения диагноза в области практической гинекологии предполагается применение биомаркеров, среди которых особенно изучены онкомаркеры CA125 и HE4, а также использование индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm / Алгоритм оценки риска развития злокачественных опухолей яичников), но эти показатели в основном информативны при распространенных формах эндометриоза или при наличии эндометриомы, в случае необходимости дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями яичников (Межлумова и др., 2018).

Некоторые белки, такие как CA-125 и HE4, могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры рецидивирования эндометриоза. Маркер CA-125, гликопротеин, используется в диагностике эндометриоза и может представлять ценность в клинической практике для пациенток с подозрением на наличие этого заболевания. Он также используется в качестве биомаркера для мониторинга терапии рака яичников и ранних рецидивов. Уровень CA-125 обнаружен в значительно в более высоких количествах у женщин с умеренным и тяжелым эндометриозом, особенно при наличии эндометриомы яичников и глубоко инфильтрирующего эндометриоза (Tang и др., 2021). В то же время, CA-125 не является самым информативным маркером эндометриоза. Повышение опухолевого маркера CA-125 наблюдалось только у 50 % пациенток с подтвержденным гистологически эндометриозом (Bakun, 2021).

Существует показатель, объединяющий отношение числа тромбоцитов к лимфоцитам и уровень CA-125. У пациенток с эндометриозом этот показатель был значительно выше, чем у женщин контрольной группы. Также оказалось, что этот объединенный биомаркер положительно связан с тяжестью спаечного процесса в малом тазу. Результаты позволяют предположить, что данный показатель может быть потенциальным маркером эндометриоза и его рецидивирования. Пороговое значение этого маркера демонстрирует чувствительность на уровне 83,4 % и специфичность на уровне 95,8 % (Guo, Zhang, 2022; Ермолова и др., 2023).

Сывороточный белок эпидидимиса человека (HE4) является наиболее перспективным биомаркером для диагностики и прогнозирования карциномы эндометрия и эндометриоза. Комбинация его с CA-125 и другими биомаркерами не значительно повышает эффективность диагностики. Вместе с тем, если использовать HE4 совместно с методами визуализации, физиологическими и демографическими факторами, его эффективность может быть усилена. Применение HE4 в клинических решениях позволит более персонализированный подход к лечению карциномы эндометрия и эндометриоза, избегая ненужных обследований и лечений. В будущем, молекулярная классификация карциномы эндометрия вероятно будет все чаще использоваться в клинической практике, и необходимо будет изучить, как HE4 может дополнять эту классификацию и помогать разрабатывать стратегии лечения и наблюдения (Behrouzi и др., 2021).

Поиск возможных биомаркеров для диагностики эндометриоза не прекращается. Установлено, что микроРНК и длинные некодирующие РНК, которые являются ключевыми молекулами, переносимыми экзосомами, играют важную роль в развитии эндометриоза, модулируя различные белки и связанные с ними гены (Soltani-Fard и др., 2023).

Профиль микроРНК в крови и эндометриальном эндометрии может дать важную информацию для подтверждения диагноза эндометриоза (Borghese и др., 2017). МикроРНК (миРНК) представляют собой класс небольших, высококонсервативных молекул РНК. МиРНК играют ключевую роль в контроле развития и клеточного гомеостаза различных биологических процессов. Эти молекулы могут обнаруживаться как внутри клеток, так и в сыворотке крови, обладая специфическими характеристиками, что делает их перспективными кандидатами в качестве биомаркеров для диагностики различных заболеваний. Изменения уровня миРНК в крови могут отражать патологические состояния, включая гинекологические заболевания. Исследования на микрочипах показали значительные различия в экспрессии миРНК у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Обнаружено, что миРНК играют важную роль в развитии эндометриоза и бесплодия путем регуляции генной экспрессии. МиРНК из патологической ткани попадают в кровоток, и существует тесная связь между уровнями миРНК в тканях и их уровнями в крови. Выделен ряд миРНК, которые могут быть использованы в качестве неинвазивных биомаркеров для данного заболевания: miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p, miR-143-3p и др. (Cosar и др., 2016; Bjorkman, Taylor, 2019; Moustafa и др., 2020).

В исследовании Pokrovenko и др. (2021) был проанализирован уровень микроРНК miR-9 и let-7 в связи с на-

личиём эндометриоза. Выявлено, что разница в уровне микроРНК miR-9 между группами с эндометриозом и без него, а также между группами с различными степенями тяжести эндометриоза, не достигала статистической значимости. Однако была установлена значительная разница в уровне микроРНК let-7 между указанными группами. Сравнение с раковым антигеном CA-125 показало, что микроРНК let-7 представляет собой более специфический маркер, чем CA-125. МикроРНК let-7 демонстрировал более высокие показатели чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительных и отрицательных результатов по сравнению с другими изученными биомаркерами. Эти результаты указывают на потенциальное использование микроРНК let-7 для ранней, а иногда и доклинической диагностики эндометриоза и его рецидивов.

В исследовании Arrazova и др. (2024) анализировался профиль сывороточных цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом с целью оценки возможности использования цитокинов как биомаркеров для прогнозирования воспалительного статуса при данном заболевании. Для определения уровней сывороточных биомаркеров (IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , MIF) применялся метод мультиплексной иммунофлюоресценции с технологией XMap. Результаты показали, что уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  значительно различались у пациенток с генитальным эндометриозом, в то время как уровни IL-18 и MIF не демонстрировали статистически значимых различий. Диагностическая значимость уровней IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  для прогнозирования генитального эндометриоза также была оценена с использованием чувствительности и специфичности модели. Полученные результаты свидетельствуют о потенциале IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  в качестве возможных биомаркеров для диагностики генитального эндометриоза и оценки воспалительного статуса при данном заболевании.

Цель исследования Jiang и др. (2021) заключалась в сравнении уровней интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-37 у женщин с эндометриозом и без него. Также была цель определить диагностическую ценность этих цитокинов, чьи концентрации существенно различались. Были измерены уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-37 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости с помощью иммуноферментного анализа. Уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости не различались между группами эндометриоза и контроля. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-37 в сыворотке и перитонеальной жидкости были выше у группы эндометриоза и коррелировали со стадией эндометриоза. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что уровни ИЛ-6 и ИЛ-37 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости значительно повышены у пациенток с эндометриозом, что указывает на возможность использования этих цитокинов в качестве биомаркеров для диагностики эндометриоза.

У пациенток больных генитальным эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами в плазме периферической крови повышено количество микровезикул лейкоцитарного происхождения, экспрессирующих CD14 и CD16. Анализ совместной экспрессии лейкоцитарных маркеров на микровезикулы плазмы здоровых женщин и женщин больных эндометриозом выявил, что у женщин больных эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами снижено количество микровезикул с фенотипом CD45+CD4+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ и повышено количество микровезикул с фенотипом CD54+CD14+ (Маркова и др., 2022).

У женщин с III-IV стадией наружного генитального эндометриоза был обнаружен широкий спектр аутоантител класса G, включающий антитела к различным антигенам. Частота обнаружения и уровни некоторых антител были выше у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Антитела к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе и эстрадиолу имели более высокую диагностическую значимость для эндометриоза. Комбинированное использование этих антител значительно повышало диагностическую значимость, достигая высокого значения AUC. Показатели чувствительности и специфичности также были высокими. Таким образом, антитела к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе и эстрадиолу являются перспективными биомаркерами для неинвазивной диагностики эндометриоза (Менжинская и др., 2020).

Общепризнано, что ангиопоэтин-2 (Ang2) играет ключевую роль в прогрессировании эндометриоза (Emoto и др., 2004; Watanabe и др., 2005; Zhu и др., 2005), и доказано, что многие ключевые стимуляторы ангиогенеза имеют отношение к эндометриозу, такие как основной фактор роста фибробластов (bFGF) (Mihalich и др., 2003) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Поскольку VEGF и Ang-2 играют взаимодополняющие и согласованные роли в развитии сосудов, было предположено, что дестабилизация Ang-2 в отсутствие VEGF приводит к регрессии сосудов, в то время как дестабилизация в присутствии высокого уровня VEGF способствует ангиогенному ответу. Ряд исследований доказал, что VEGF высоко экспрессируется в эктопическом эндометрии, эндометриозе и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом (McLaren и др., 1996; Donnez и др., 1998). В исследовании (Jingting и др., 2008) было обнаружено, что положительный уровень Ang-2 в эндометриозе и эктопическом эндометрии с эндометриозом был значительно выше, чем в нормальном эндометрии, не было существенной разницы между эктопическим и эндометриозом, и не было существенной связи между уровнем экспрессии и клиническим стадированием.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет фундаментальную роль в прогрессировании эндометриоза,

оказывая влияние на эндотелиальные клетки сосудов, вызывая пролиферацию, поддерживая выживание и миграцию эндотелиальных клеток, образование новых кровеносных сосудов и повышение проницаемости сосудов (Mińko и др., 2021; Zhang и др., 2018). В некоторых исследованиях был показан более высокий уровень мРНК VEGF, а также уровень его белка у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой (Di Carlo и др., 2009), что свидетельствует о центральной роли VEGF в ангиогенезе, связанном с эндометриозом (Delbandi и др., 2020; Guerra и др., 2021). Также Liang с соавт. выявили ассоциацию между полиморфизмом +936 VEGF и эндометриозом, но в то же время не обнаружили связи между полиморфизмом гена VEGF-2578 A/C и повышенным риском развития эндометриоза (Liang, 2012). Однако, несмотря на потенциальную возможность использования VEGF в качестве генетического маркера эндометриоза, ассоциация между SNPs VEGF и эндометриозом не носит однозначного характера. В то же время, более высокая экспрессия VEGF в секреторной фазе ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом может указывать на то, что она регулируется другими вариантами гена VEGF или эпигенетическими механизмами, что требует дальнейшего изучения (Rashidi и др., 2019). Исследование Bourlev с соавт. (2006) показало, что у женщин без эндометриоза в железистом эпителии эутопического эндометрия экспрессия VEGF-A в пролиферативную фазу была выше, чем в секреторную. Однако при эндометриозе не было обнаружено различий в экспрессии VEGF-A в эутопическом эндометрии. Кроме того, у пациенток с эндометриозом экспрессия VEGF-A в желе-

зистых эпителиальных клетках эндометрия была выше, чем у пациенток без эндометриоза в секреторную фазу.

В работе Куликовой с соавт. (2020) было проведено исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов C(-15161)T (rs10902088) и T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 с развитием генитального эндометриоза. Выявлено, что генотип CC полиморфизма T(-12150)C (rs10794288) гена MUC2 и генотип CC полиморфизма C(-344)T (rs1799998) гена CYP11B2 являются протективными в отношении развития эндометриоза, а генотип TT полиморфизма C(-344)T (rs1799998) способствует развитию данного заболевания.

Изучение механизмов развития генитального эндометриоза значительно продвинулось. Это позволяет сделать вывод о возможности исследования неинвазивных биомаркеров, таких как микроРНК, длинных некодирующих РНК, некоторых белков, таких как CA-125 и HE4, ряда интерлейкинов и других маркеров в развитии этого заболевания. Однако остаются открытыми вопросы о причинах дисрегуляции этих биомаркеров у пациенток с эндометриозом, а также о различиях в зависимости от активности заболевания и его локализации. Исследования в данной области необходимы для прогнозирования эффективности медикаментозного лечения эндометриоза и определения пациенток, не откликающихся на терапию. Нахождение неинвазивных биомаркеров для эндометриоза остается одной из ключевых задач в области улучшения диагностики, ухода за пациентками и прогнозирования рецидивирования заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альмова И.К. и др. Сравнительный анализ методов диагностики ретроцервикального эндометриоза //Акушерство и гинекология. — 2019. — №. 10. — С. 129–139.
2. Барто Р. А. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в стадировании генитального эндометриоза //автореф.... дисс. канд. мед наук, М.: «Московский областной научно-исследовательский институт. — 2019.
3. Ермолова Н.В. и др. Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии //Доктор. Ру. — 2023. — Т. 22. — №. 5. — С. 89–94.
4. Куликова Н.В. и др. Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России //Гинекология. — 2020. — Т. 22. — №. 2. — С. 22–25.
5. Маркова К.Л. и др. Микровезикулы лейкоцитарного происхождения как маркер наружного генитального эндометриоза //Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье. — 2022. — С. 178–179.
6. Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания (обзор литературы) //Problemy Reproduktsii. — 2018. — Т. 24. — №. 6.
7. Менжинская И.В. и др. Аутоиммунные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза у женщин //Биомедицинская химия. — 2020. — Т. 66. — №. 2. — С. 162–166.
8. Appazova L. et al. Determination of cytokines for assessment of inflammatory status at genital endometriosis //Bangladesh Journal of Medical Science. — 2024. — Т. 23. — №. 1.
9. Bakun O. Influence of genital endometriosis and associated diseases on infertility according to retrospective analysis of case histories //The 5th International scientific and practical conference «Science and education: problems, prospects and innovations» (February 4–6, 2021) CPN Publishing Group, Kyoto, Japan. 2021. 1073 p. — 2021. — Т. 11. — С. 72.
10. Behrouzi R., Barr C.E., Crosbie E.J. HE4 as a Biomarker for Endometrial Cancer //Cancers. — 2021. — Т. 13. — №. 19. — С. 4764.
11. Bjorkman S., Taylor H. S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates //Biology of Reproduction. — 2019. — Т. 101. — №. 6. — С. 1167–1178.

12. Borghese B. et al. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis //Clinical genetics. — 2017. — Т. 91. — №. 2. — С. 254–264.
13. Bourlev V. et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions //Reproduction. — 2006. — Т. 132. — №. 3. — С. 501–509.
14. Cosar E. et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis //Fertility and sterility. — 2016. — Т. 106. — №. 2. — С. 402–409.
15. Delbandi A.A. et al. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls //BMC women's health. — 2020. — Т. 20. — С. 1–9.
16. Di Carlo C. et al. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium //Fertility and Sterility. — 2009. — Т. 91. — №. 6. — С. 2315–2323.
17. Donnez J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis //Human Reproduction (Oxford, England). — 1998. — Т. 13. — №. 6. — С. 1686–1690.
18. Emoto M. et al. Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma //Gynecologic oncology. — 2004. — Т. 95. — №. 3. — С. 474–482.
19. Guerra G. et al. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: etiopathogenesis and recurrence //Ear, Nose & Throat Journal. — 2021. — Т. 100. — №. 5\_suppl. — С. 5975–6055.
20. Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity //Frontiers in Oncology. — 2022. — Т. 12. — С. 896152.
21. Jiang J., Jiang Z., Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis //Gynecological endocrinology. — 2019. — Т. 35. — №. 7. — С. 571–575.
22. Jingting C. et al. Expression of heparanase and angiopoietin-2 in patients with endometriosis //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. — 2008. — Т. 136. — №. 2. — С. 199–209.
23. Liang S., Huang Y., Fan Y. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis //Archives of gynecology and obstetrics. — 2012. — Т. 286. — С. 139–146.
24. McLaren J. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis //Human Reproduction. — 1996. — Т. 11. — С. 220–223.
25. Medvedev M.V., Pokrovenko D.A. Modern view on the etiology, pathogenesis and possibilities of diagnostics of external genital endometriosis //Medicni perspektivi. — 2019. — Т. 24. — №. 1. — С. 21.
26. Mihalich A. et al. Different basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-antisense expression in eutopic endometrial stromal cells derived from women with and without endometriosis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2003. — Т. 88. — №. 6. — С. 2853–2859.
27. Mińko A. et al. Endometriosis—a multifaceted problem of a modern woman //International journal of environmental research and public health. — 2021. — Т. 18. — №. 15. — С. 8177.
28. Moustafa S. et al. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs //American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2020. — Т. 223. — №. 4. — С. 557. e1–557. e11.
29. Pantou A. et al. O-029 The role of non-coding RNAs in endometriosis diagnosis: A systematic review and meta-analysis //Human Reproduction. — 2023. — Т. 38. — №. Supplement\_1. — С. dead093. 029.
30. Pokrovenko D.A., Vozniuk V., Medvediev M.V. MicroRNA let-7: A promising non-invasive biomarker for diagnosing and treating external genital endometriosis //Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2021. — Т. 18. — №. 4. — С. 291.
31. Rashidi B.H. et al. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) Gene polymorphisms and expression with the risk of endometriosis: a case-control study //Molecular biology reports. — 2019. — Т. 46. — №. 3. — С. 3445–3450.
32. Soltani-Fard E. et al. Exosomal microRNAs and long noncoding RNAs: as novel biomarkers for endometriosis //Cell and Tissue Research. — 2023. — Т. 394. — №. 1. — С. 55–74.
33. Tang T. et al. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. — 2021. — Т. 47. — №. 4. — С. 1441–1450.
34. Watanabe D. et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy //American journal of ophthalmology. — 2005. — Т. 139. — №. 3. — С. 476–481.
35. Zhang F. et al. Expression of MMIF, HIF-1 $\alpha$  and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis //Current medical science. — 2018. — Т. 38. — С. 499–504.
36. Zhu Y. et al. Angiopoietin-2 facilitates vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in the mature mouse brain //Stroke. — 2005. — Т. 36. — №. 7. — С. 1533–1537.

© Трубникова Лариса Игнатьевна (trubnicova-li@yandex.ru); Антонеева Инна Ивановна (aii72@mail.ru);  
 Иглина Марина Александровна (marinaigliana@mail.ru); Албутова Марина Леонидовна (albutova.m@yandex.ru);  
 Клыквова Алина Вячеславовна (alina\_2711@mail.ru); Ларина Татьяна Николаевна (larinatatyana2010@mail.ru)  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»