

РОЛЬ НЕОПТЕРИНА КАК ВОЗМОЖНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Новикова Е.И.^{1, 2}, Новиков Д.Г.¹, Индутный А.В.¹

¹ Омский государственный медицинский университет, г. Омск

² БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9», г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить диагностическое значение неоптерина как маркера дисфункции перитонеальных факторов иммунной защиты для оценки распространенности наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Материал и методы. Оценивались клинические данные и концентрация неоптерина в перитонеальной жидкости (ПЖ) и венозной крови у 16 пациенток с НГЭ и 10 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников.

Результаты. Не было получено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией исследуемого маркера в венозной крови и клиническими данными. Выявлена корреляция между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с НГЭ и болевым синдромом по шкале V'n'B ($r = 0,545$, $p = 0,044$) и шкале NRC ($r = 0,362$, $p = 0,203$). Обнаружена взаимосвязь между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с эндометриозом и распространенностью эндометриоза по шкале rAFS ($r = 0,598$, $p = 0,051$), распространенностью спаечного процесса при НГЭ по шкале rAFS ($r = 0,487$, $p = 0,128$).

Заключение. Таким образом, представляется возможным использовать определение концентрации неоптерина в ПЖ пациенток с НГЭ для комплексной оценки тяжести заболевания и прогнозирования распространения и рецидивирования процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоптерин, наружный генитальный эндометриоз, перитонеальная жидкость.

Введение

Эндометриоз (ЭМ) представляет собой патологический процесс, характеризующийся разрастанием ткани, подобной эндометрию [6], вне пределов слизистой оболочки матки. Клинические проявления наружного генитального эндометриоза (НГЭ) являются одной из причин женского бесплодия, существенно снижают качество жизни пациенток [3, 21].

Важным фактором сохранения эндометриоидного очага является его микроокружение [19]. В соответствии с иммунной теорией развития ЭМ нарушение локальных факторов иммунной защиты перитонеальной жидкости (ПЖ) позволяет эндометриоидным гетеротопиям сохраняться на брюшине малого таза [4, 17]. Результаты ряда исследований показывают наличие изменений характера взаимодействия между иммуно-

компетентными клетками у пациенток с ЭМ [5, 13, 25], в том числе при распространенном и рецидивирующем процессе. Однако диагностическая специфичность данных маркеров крайне низка, изменение их концентрации в биологических жидкостях может быть обусловлено множеством факторов, поэтому необходимо найти специфичный маркер развития и рецидивирования НГЭ [10]. В качестве предполагаемого маркера может рассматриваться неоптерин – белок, который выделяется макрофагами при стимуляции их интерфероном-гамма [11, 12]. По данным В. Melichar и соавт., повышенная концентрация неоптерина может быть связана с пониженной функцией лимфоцитов и уменьшением числа CD4⁺ Т-клеток [14]. Определение концентрации этого белка возможно в различных биологических жидкостях: венозной крови, перитонеальной жидкости, содержимом жидкостных образований яичников.

Увеличение продукции неоптерина при ЭМ связано с нарушением функции перитонеальных защитных

✉ Новикова Елена Игоревна, тел.: 8-913-673-6456, 8 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com

факторов, что обеспечивает сохранение эндометриодных гетеротопий на брюшине малого таза [18]. По данным исследований J. Sikora и соавт., происходит повышение концентрации неоптерина в сыворотке крови пациенток с генитальным эндометриозом по сравнению со значениями этого показателя у здоровых женщин [20]. Изменение концентрации данного маркера в биологических жидкостях при ЭМ может свидетельствовать о распространенности и выраженности патологического процесса [2] и, следовательно, о риске рецидива заболевания. Зависимость концентрации неоптерина в биологических жидкостях от тяжести инвазивного процесса отражена в исследовании R. Sucher и соавт. По их данным, повышенная концентрация маркера в сыворотке крови, моче, асцитической жидкости пациентов со злокачественными опухолями коррелирует с уменьшением периода выживания пациента [23].

Цель исследования: определить диагностическое значение неоптерина как маркера дисфункции перитонеальных факторов иммунной защиты для оценки распространенности наружного генитального эндометриоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 26 пациенток, которым было проведено оперативное лечение по поводу доброкачественных заболеваний органов малого таза. Все женщины относились к репродуктивному возрасту. Отбор в группы сравнения осуществлялся методом стратифицированного случайного отбора.

Основную группу составили 16 пациенток (средний возраст $(33,6 \pm 7,9)$ года), оперированных по поводу НГЭ (N80.1, N80.2, N80.3). Критерии включения в основную группу: возраст 18–45 лет, морфологическое подтверждение диагноза НГЭ, отсутствие сопутствующих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Группу сравнения составили 10 пациенток (средний возраст $(32,8 \pm 7,1)$ года) с доброкачественными новообразованиями яичников (D27). Критерии включения в группу сравнения: возраст 18–45 лет, морфологическое подтверждение доброкачественной кисты яичника (гистологические варианты новообразований: функциональные, серозные кисты яичников), отсутствие сопутствующих воспалительных и аутоиммунных заболеваний. У всех пациенток получено добровольное информированное согласие на проведение исследования. У каждой пациентки был собран семейный, наследственный анамнез, информация о профессиональной деятельности, образовании, перенесенных заболеваниях, менструальной функции, уточнены течение и исход предыдущих беременностей. По данным исследова-

ния не обнаружено статистически значимых различий между группами при оценке социального статуса (χ^2 с поправкой Йетса = 0,08, $p = 0,774$) и наличия вредных привычек (χ^2 с поправкой Йетса = 0,03, $p = 0,854$). Полученные данные позволяют судить об однородности исследуемых групп.

Больным обеих групп проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза по общепринятым методикам исследования. При оценке жалоб пациенток на тазовые боли мы использовали шкалы NRC (Numerical Rating Scale) и V'n'B (Biberoglu and Behrman), которые представляют собой визуальную субъективную оценку болевого синдрома [22]. Основное отличие шкалы V'n'B заключается в том, что она учитывает выраженность болевого синдрома в зависимости от фазы менструального цикла и половых контактов.

Интраоперационно определялась распространенность генитального эндометриоза, выраженность спаечного процесса в соответствии с классификацией Американского общества фертильности (rAFS), стадийность процесса по классификации Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии Российской академии медицинских наук (РАМН).

Взятие венозной крови для получения сыворотки проводили в вакуумную пробирку с разделительным гелем и активатором свертывания объемом 8 мл непосредственно в день операции, до начала хирургического вмешательства. Перитонеальную жидкость в объеме 2 мл у каждой пациентки забирали интраоперационно из ректовагинального кармана брюшины при помощи асептизатора. Забор ПЖ проводили до начала хирургического удаления эндометриодных очагов и немедленно помещали в пробирку с гепарином лития.

Образцы венозной крови центрифугировали через 30 мин от момента взятия в режиме – 3000 об/мин в течение 15 мин, образцы перитонеальной жидкости – сразу же после взятия в режиме – 2000 об/мин в течение 10 мин. После центрифугирования полученную сыворотку и супернатант перитонеальной жидкости алиquotировали и замораживали при температуре -70 °С.

В исследуемых образцах посредством иммуноферментного анализа определяли концентрацию неоптерина. Использовали тест-систему Neopterin ELISA Kit (IBL, Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили стандартными методами с помощью пакета Statistica 6.0 for Windows. Для оценки значимости различий между группами сравнения использовали критерии Манна–Уитни и χ^2 с поправкой Йетса (для малых выборок). Различия оценивали как значимые при $p < 0,05$. Коэффициент ранговой корреляции Спирме-

на применяли для определения взаимосвязи между концентрацией маркера и выраженностью болевого синдрома, распространенностью патологического и спаечного процессов.

Результаты и обсуждение

Значения концентрации неоптерина в биологических жидкостях пациенток исследуемых групп представлены в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по концентрации исследуемого маркера в ПЖ ($U = 59$; $p = 0,948$) и венозной крови ($U = 67,5$; $p = 1,0$) не выявлено. Следовательно, невозможно использовать информацию о концентрации неоптерина в биологических жидкостях для дифференциальной диагностики между ЭМ и другими доброкачественными новообразованиями яичников.

Концентрация неоптерина в биологических жидкостях у пациенток основной группы представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, отсутствуют статисти-

чески значимые корреляции между концентрацией маркера в сыворотке крови и выраженностью болевого синдрома, распространенностью спаечного и патологического процессов. Безусловно, содержание неоптерина в крови обусловлено большим количеством независимых факторов [16], в том числе от недостатка определенных витаминов в рационе питания (В₆, В₁₂, С, D, Е) [9]. Хронические воспалительные или аутоиммунные заболевания могут быть не диагностированы у конкретной пациентки, оказывая при этом влияние на изменение концентрации неоптерина в крови [12]. Поэтому концентрацию неоптерина в сыворотке нельзя считать специфичным маркером наличия или тяжести ЭМ, в отличие от заболеваний, сопровождающимися системным нарушением иммунного ответа. Так, по данным М.М. Abu Shady и соавт., повышение содержания неоптерина в сыворотке крови может означать стимуляцию иммунного ответа у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом [7].

Таблица 1

Концентрация неоптерина в сыворотке и перитонеальной жидкости в группах сравнения						
Содержание маркера в сыворотке, Ме [25%; 75%]		Содержание маркера в перитонеальной жидкости, Ме [25%; 75%]		Различия между группами (показатель Манна–Уитни): U ; p		
A1	B1	A2	B2	Между A1 и A2	Между A1 и B1	Между A2 и B2
Основная группа, $n = 16$	Группа сравнения, $n = 10$	Основная группа, $n = 16$	Группа сравнения, $n = 10$			
5,39 [4,37; 5,86]	5,01 [4,39; 6,02]	4,53 [2,87; 5,22]	4,68 [4,17; 5,22]	78,0; $p = 0,152$	67,5; $p = 1,0$	59; $p = 0,948$

Таблица 2

Взаимосвязь концентрации неоптерина в биологических жидкостях и клинических симптомов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом				
Концентрация неоптерина	Клинический симптом			
	Выраженность болевого синдрома		Распространенность НГЭ, шкала rAFS	Выраженность спаечного процесса, шкала rAFS
	по шкале V'n'B	по шкале NRC		
В венозной крови	$r = 0,42$; $p = 0,12$	$r = 0,46$; $p = 0,09$	$r = 0,50$; $p = 0,06$	$r = 0,25$; $p = 0,36$
В перитонеальной жидкости	$r = 0,545$; $p = 0,04$	$r = 0,36$; $p = 0,20$	$r = 0,60$; $p = 0,05$	$r = 0,49$; $p = 0,13$

Примечание. r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

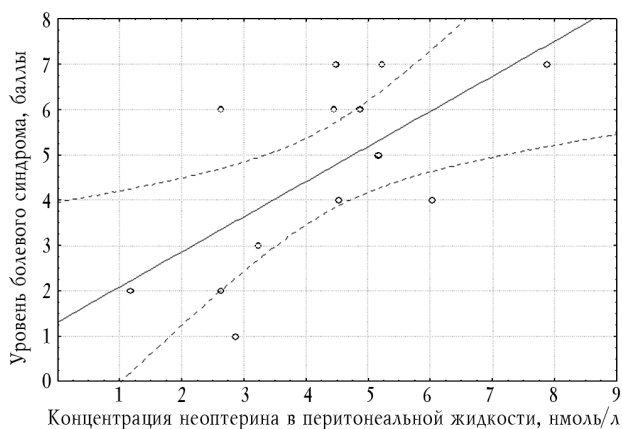


Рис. 1. Корреляция между болевым синдромом по шкале V'n'B и концентрацией неоптерина в перитонеальной жидкости у пациенток основной группы, $r = 0,545$, $p = 0,044$

Выявлена взаимосвязь между концентрацией исследуемого белка в ПЖ и уровнем болевого синдрома. Обнаружена положительная корреляция средней силы между болевым синдромом по шкале V'n'B и уровнем неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ ($r = 0,545$, $p = 0,04$) (рис. 1). Статистически значимой взаимосвязи между концентрацией маркера и уровнем болевого синдрома по шкале NRC не обнаружено ($r = 0,362$, $p = 0,20$). Выраженность болевого синдрома зависит от распространенности спаечного процесса при ЭМ и глубины инвазии [24]. При использовании шкалы V'n'B интенсивность боли оценивается как во время менструации, так и вне зависимости от нее, следовательно, данная шкала более полно отражает разнообразие болевого синдрома пациентки, по сравнению с градацией NRC и подобными.

Распределение пациенток с НГЭ на группы в зависимости от концентрации неоптерина в перитонеальной жидкости ниже и выше медианы (4,53 нмоль/л)			
Вариант распространенности НГЭ, количество случаев	Концентрация неоптерина, нмоль/л		Стадия НГЭ по шкале РАМН
	Меньше 4,53	Больше 4,53	
Одностороннее поражение яичника или малые формы эндометриоза тазовой брюшины	5	3	I, II
Двустороннее поражение яичников и (или) тазовой брюшины	1	6	III, IV

Примечание. χ^2 с поправкой Йетса = 1,89, $p = 0,170$.

При распределении пациенток с эндометриозом на группы в зависимости от уровня неоптерина в ПЖ (выше или ниже медианы – 4,53 нмоль/л) обращает на себя внимание преобладание в группе с низким уровнем рассматриваемого маркера малых форм ЭМ или одностороннего поражения яичников (табл. 3). В группе с повышенным содержанием неоптерина, по сравнению с медианой, преобладает двустороннее поражение яичников или односторонний процесс с вовлечением тазовой брюшины. Однако на основании полученных данных невозможно сделать вывод о связи содержания исследуемого белка и распространенности патологического процесса при НГЭ, поскольку эти различия не были статистически значимыми (χ^2 с поправкой Йетса = 1,89, $p = 0,17$).

По данным ряда научных исследований, изменение активности макрофагов у пациенток с эндометриозом может привести к большей распространенности и выраженности патологического процесса [18]. При исследовании зависимости между уровнем неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ и распространенностью эндометриоза выявлена положительная корреляция средней силы по шкале rAFS ($r = 0,598$, $p = 0,05$) (рис. 2). Образование эндометриодной ткани подразумевает наличие устойчивого местного воспалительного ответа [8]. Повышение концентрации неоптерина в ПЖ может свидетельствовать о большей секреторной активности макрофагов, которые выделяют медиаторы воспаления. Как следствие, запускается каскад воспалительных реакций, поддерживающий сохранение эндометриодного очага. Интересным представляется поиск взаимосвязи между активностью макрофагов и выраженностью спаечного процесса при ЭМ. Доказано, что образование спаек при НГЭ зависит от состояния ПЖ и тазовой брюшины [1], при этом нарушение целостности брюшины не является обязательным условием [15]. Макрофаги тазовой брюшины дифференцируются в фибробласты, которые синтезируют и выделяют во внеклеточную среду коллагеновые волокна, образующие непрерывную соединительнотканную структуру, покрытую клетками мезотелия (спайка). Однако в нашем исследовании

статистически значимой корреляции между концентрацией неоптерина в ПЖ пациенток с ЭМ и распространенностью спаечного процесса при ЭМ по шкале rAFS не обнаружено ($r = 0,487$, $p = 0,13$), что, вероятно, связано с малым числом выборки.

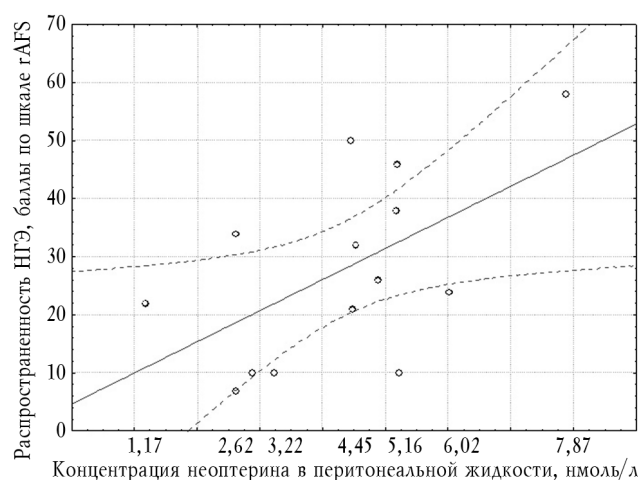


Рис. 2. Зависимость концентрации неоптерина в перитонеальной жидкости от распространенности эндометриоза по шкале rAFS, $r = 0,598$, $p = 0,051$

У пациентки с перфорацией эндометриодной кисты наблюдалось значительное повышение концентрации неоптерина в ПЖ (статистический выброс – 24 нмоль/л) при его концентрации в крови у данной пациентки 5,08 нмоль/л, не выходящей за пределы 25–75% интервала значений, полученных в исследуемой группе (5,39 [4,37; 5,86] нмоль/л). Данный результат согласуется с предполагаемым механизмом распространения патологического процесса при НГЭ путем перфорации эндометриодных образований. При нарушении целостности эндометриодной кисты неоптерин из ее полости попадает в малый таз, следовательно, его высокая концентрация в ПЖ у данной пациентки может свидетельствовать о повышенной концентрации неоптерина именно в полости эндометриодной кисты. Это соответствует данным, полученным В. Melichar и соавт., которые указывают на повышенный уровень маркера в микроокружении опухоли [14].

Выводы

1. Выявленная корреляционная взаимосвязь между оценкой болевого синдрома по шкале V'n'B и концентрацией неоптерина позволяет применить данную шкалу для комплексной оценки выраженности НГЭ. Применение шкалы V'n'B также может быть одним из критериев ремиссии заболевания.

2. Одним из факторов, влияющих на распространенность НГЭ, выступает несовершенство неспецифических факторов перитонеальной защиты, в частности работы макрофагов, которое проявляется в прямой корреляционной зависимости концентрации неоптерина в перитонеальной жидкости от распространенности заболевания ($r = 0,598$, $p = 0,05$). Однако информация о концентрации неоптерина в биологических жидкостях не может быть использована для дифференциальной диагностики между эндометриозом и другими доброкачественными новообразованиями яичников ($U = 59$; $p = 0,95$).

3. Определение концентрации неоптерина в венозной крови пациенток с НГЭ не является критерием для прогнозирования тяжести заболевания. Необходимо дальнейшее изучение неспецифических перитонеальных факторов защиты у пациенток с НГЭ, поиск корреляционных взаимосвязей между концентрацией данных факторов в ПЖ и венозной крови для определения возможности малоинвазивной диагностики распространенности НГЭ.

Литература

1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильасова Н.А. и др. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. 2011. Т. 4. С. 10–18.
2. Зорина В.Н., Промзлева Н.В., Третьякова Т.В., Баженова А.Г., Рябичева Т.Г., Архипова С.В., Зорина Р.М. Изменения цитокинового профиля, а также уровней белков транспортеров при пролиферативных заболеваниях придатков матки // Мед. иммунология. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 185–190.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М.: МИА, 2008. 176 с.
4. Кононов А.В., Мозговой С.И., Мозговая Е.И. и др. Эндометриоз: теории происхождения // Омский науч. вестн. 2008. Т. 1. № 65. 32–36.
5. Кундохова М.С. Клинико-иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 25 с.
6. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина и др. М., 2013. С. 65.
7. Abu Shady M.M., Faty H.A., Ali A. et al. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness%20ER%5BAuthor%](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025)

- 5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025 Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity // J. Pediatr. (Rio J). 2015. Epub. ahead of print.
8. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage // Front Immunol. 2013. V. 4. P. 9.
9. Capuron L., Geisler S., Kurz K.A. et al. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterin metabolism // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20, № 38. P. 6048–57.
10. Fassbender A., Vodolazkaia A., Saunders P. et al. Biomarkers of endometriosis // Fertil. Steril. 2013. V. 99, № 4. P. 1135–1145.
11. Gostner J.M., Becker K., Fuchs D. et al. Redox regulation of the immune response // Redox Rep. 2013. V. 18, № 3. P. 88–94.
12. Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K. Clinical usefulness of neopterin // Wiad Lek. 2008. V. 61, № 10–12. P. 269–272.
13. Lv D., Song H., Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. V. 3. CD008088.
14. Melichar B., Solichova D., Freedman R.S. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies // Int. J. Gynecol. Cancer. 2006. V. 16, № 1. P. 240–252.
15. Nair A.S., Nair H.B., Lucidi R.S. et al. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell coculture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription // Fertil. Steril. 2008. V. 90, № 4. P. 1487–1495.
16. Paddison J.S., Booth R.J., Fuchs D. et al. Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study // Psychoneuroendocrinology. 2008. V. 33, № 4. P. 446–54.
17. Panel P., Renouvel F. Management of endometriosis: clinical and biological assessment // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). 2007. V. 36, № 2. P. 119–128.
18. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2007. V. 86, № 7. P. 877–881.
19. Rizner T.L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis // Expert Rev. Mol. Diagn. 2015. V. 15, № 4. P. 557–580.
20. Sikora J., Anasz-Kondera Z., Mielczarek-Palacz A. Monocyte activity after stimulation by serum of women with endometriosis // Ginekol. Pol. 2007. V. 78, № 10. P. 772–776.
21. Selcuk I., Bozdag G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. 2013. V. 14, № 2. P. 98–103.
22. Stull D.E., Wasiak R., Kreif N. et al. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis // Qual Life Res. 2014. V. 23, № 1. P. 103–117.
23. Sucher R., Schroecksadel K., Weiss G. et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies // Cancer Lett. 2010. V. 287, № 1. P. 13–22.
24. Vercellini P., Fedele L., Aimi G. et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic painsymptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients // Hum. Reprod. 2007. V. 22, № 1. P. 266–271.
25. Yeo S.G., Won Y.S., Lee H.Y. et al. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis // Int. J. Med. Sci. 2013. V. 10, № 9. P. 1199–1208.

Поступила в редакцию 22.04.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Новикова Елена Игоревна (✉) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2, ОГМУ, врач БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть № 9» (г. Омск).

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, зав. Центральной научной исследовательской лабораторией ОГМУ (г. Омск).

Индутный Антон Васильевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой лабораторной диагностики ОГМУ (г. Омск).

✉ Новикова Елена Игоревна, тел.: 8-913-673-6456, 8 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com

THE ROLE OF NEOPTERIN AS A POSSIBLE DIAGNOSTIC MARKER PREVALENCE EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Novikova Ye.I.^{1, 2}, Novikov D.G.¹, Indutny A.V.¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² Clinical Medical Unit no. 9, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Objective. To determine the diagnostic value of neopterin as a marker of dysfunction of peritoneal immune factors for estimating the severity of external genital endometriosis (EGE).

Material and methods. The concentration of neopterin in the peritoneal fluid (PF) and venous blood of 16 patients with EGE and 10 patients with benign ovarian cysts were evaluated.

Results. There wasn't significant relationship between the concentration of the neopterin in the venous blood and clinical data. There weren't significant relationship between the concentration of the neopterin in the venous blood and clinical data. There were the significant correlation between the concentration of neopterin in the PF of patients with EGE and pain by the B'n'B scale ($r = 0.545$, $p = 0.044$) and pain by NRC scale of ($r = 0.362$, $p = 0.203$). There were correlation between the concentration of neopterin in the PF of patients with EGE and the severity of endometriosis by rAFS scale ($r = 0.598$, $p = 0.051$), and between the neopterin concentration in PF and adhesions ($r = 0.487$, $p = 0.128$).

Conclusion. Thus, it is possible to use the the neopterin concentrations in the PF of patients with EGE as a marker of disease severity and as a predictor of recurrence endometriosis.

KEY WORDS: neopterin, external genital endometriosis, peritoneal fluid.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 54–60

References

- Burlev V.A., Dubinskaya Ye.D., Il'yasova N.A. et al. Angiogenesis i proliferaciya v spaikah bryushiny malogo taza u bol'nyh s peritoneal'noy formoy endometrioz [Angiogenesis and the proliferation of adhesions in the pelvic peritoneum in patients with peritoneal form of endometriosis]. *Problemy reprodukcii*, 2011, vol. 4, pp. 10–18. (in Russian).
- Zorina V.N., Promzeleva N.V., Tretyakova T.V., Bazhenova L.G., Ryabicheva T.G. Izmeneniya citokinovogo profilya, a takzhe urovney belkov transporterov pri proliferativnyh zabolevaniyah pridatkov matki [Changes of Cytokine profile and transporter protein levels in proliferative disorders of uterine system]. *Medicinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, vol. 11, no. 2–3, pp. 185–190 (in Russian).
- Ischenko A.I., Kudrina Ye.A. *Endometrioz: sovremennye aspekty* [Endometriosis: modern aspects]. Moscow, MIA Publ., 2008. 176 p. (in Russian).
- Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Mozgovaya Ye.I. et al. Endometrioz: teorii proishozhdeniya [Endometriosis: theories of origin]. *Omskiy nauchnyy vestnik – Omsk Scientific Bulletin*, 2008, vol. 1, no. 65, pp. 32–36. (in Russian).
- Kundokhova M.S. *Kliniko-immunologicheskie kriterii ranego prognozirovaniya recidivov naruzhnogo genital'nogo endometrioz. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Clinical and immunological criteria for early prediction of recurrence of external genital endometriosis: Author. Dis. cand. med. Sci.]. Moscow, 2012. 25 p. (in Russian).
- Adamyan L.V., Andreyeva Ye.N., Apolikhina I.A. et al. *Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya: Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh* [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation: the Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients]. Moscow, 2013. P. 65 (in Russian).
- Abu Shady M.M., Fathy H.A., Ali A. et al. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness% 20 ER % 5 BAauthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Youness%20ER%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25727025) Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. *J. Pediatr.*, (Rio J), 2015. Epub. ahead of print.

8. Capobianco A., Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol.*, 2013, vol. 4, pp. 9.
9. Capuron L., Geisler S., Kurz K.A. et al. Activated immune system and inflammation in healthy ageing: relevance for tryptophan and neopterinmetabolism. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, vol. 20, no. 38, pp. 6048–57.
10. Fassbender A., Vodolazkaia A., Saunders P. et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2013, vol. 99, no. 4, pp. 1135–1145.
11. Gostner J.M., Becker K., Fuchs D. et al. Redox regulation of the immune response. *Redox Rep.*, 2013, vol. 18, no. 3, pp. 88–94.
12. Kozłowska-Murawska J., Obuchowicz A.K. Clinical usefulness of neopterin. *Wiad Lek.*, 2008, vol. 61, no. 10–12, pp. 269–272.
13. Lv D., Song H., Shi G. Anti-TNF-alpha treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, vol. 3. CD008088.
14. Melichar B., Solichova D., Freedman R.S. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer.*, 2006, vol. 16, no. 1, pp. 240–252.
15. Nair A.S., Nair H.B., Lucidi R.S. et al. Modeling the early endometriotic lesion: mesothelium-endometrial cell coculture increases endometrial invasion and alters mesothelial and endometrial gene transcription. *Fertil Steril.*, 2008, vol. 90, no. 4, pp. 1487–1495.
16. Paddison J.S., Booth R.J., Fuchs D. et al. Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, vol. 33, no. 4, pp. 446–54.
17. Panel P., Renouvel F. Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris)*, 2007, vol. 36, no. 2, pp. 119–128.
18. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007, vol. 86, no. 7, pp. 877–881.
19. Rizner T.L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2015, vol. 15, no. 4, pp. 557–580.
20. Sikora J., Anasz-Kondera Z., Mielczarek-Palacz A. Monocyte activity after stimulation by serum of women with endometriosis. *Ginekol. Pol.*, 2007, vol. 78, no. 10, pp. 772–6.
21. Selcuk I., Bozdag G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 98–103.
22. Stull D.E., Wasiak R., Kreif N. et al. Validation of the SF-36 in patients with endometriosis. *Qual Life Res.*, 2014, vol. 23, no. 1, pp. 103–117.
23. Sucher R., Schroecksnadel K., Weiss G. et al. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer Lett.*, 2010, vol. 287, no. 1, pp. 13–22.
24. Vercellini P., Fedele L., Aimi G. et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic painsymptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum. Reprod.*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 266–271.
25. Yeo S.G., Won Y.S., Lee H.Y. et al. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis. *Int. J. Med. Sci.*, 2013, vol. 10, no. 9, pp. 1199–1208.

Novikova Yelena I. (✉), Omsk State Medical University, Clinical Medical Unit no. 9, Omsk, Russian Federation.

Novikov Dmitry G., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

Indutny Anton V., Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation.

✉ Novikova Yelena I., Ph.: +7-913-673-6456, +7 (3812) 58-22-28; e-mail: Elena.novikova.omsk@gmail.com