

Научный обзор

УДК 618.1

DOI: 10.17816/pmj40256-64

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ЭНДОМЕТРИОЗ: ЧТО НОВОГО? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Чижова^{1*}, Я.А. Мангилева¹, Е.В. Кудрявцева²

¹Городская клиническая больница № 14, г. Екатеринбург,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

COMPLEMENT SYSTEM AND ENDOMETRIOSIS: WHAT'S NEW? LITERATURE REVIEW

A.V. Chizhova^{1*}, Ya.A. Mangileva¹, E.V. Kudryavtseva²

¹State Clinical Hospital № 14, Yekaterinburg,

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Проанализировано выявление новых неинвазивных маркеров системы комплемента в совершенствовании диагностики эндометриоза (ЭМ). Для анализа научной литературы были использованы международные базы данных. У женщин с ЭМ наблюдается значительное увеличение уровней C1, C1-INH, C3c и C4 в сыворотке крови и повышение концентрации в перитонеальной жидкости. Однако уровень iC3b у женщин с ЭМ был значительно ниже в перитонеальной жидкости и сыворотке крови по сравнению с таковым у здоровых женщин. У женщин с ЭМ отмечалась пониженная регуляция C4a в перитонеальной жидкости. Уровни экспрессии гена C4A/B были выше в эктопических тканях, чем в аутопическом эндометрии. Концентрация мембранно-атакующего комплекса (МАК) была выше в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с распространенной стадией ЭМ, по сравнению с данными контрольной группы. У женщин с ЭМ отмечалось увеличение уровня лектина, связывающего маннозу (mannose-binding lectin – MBL) в перитонеальной жидкости, причем более высокая концентрация была на ранней стадии ЭМ (стадии I и II AFS), по сравнению с распространенной (III и IV AFS).

© Чижова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., 2023

тел. +7 912 641 60 47

e-mail: annabobina17@mail.ru

[Чижова А.В. (*контактное лицо) – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, ORCID: 0000-0001-5693-0264; Мангилева Я.А. – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, ORCID: 0000-0003-3413-1685; Кудрявцева Е.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

© Chizhova A.V., Mangileva Ya.A., Kudryavtseva E.V., 2023

tel. +7 912 641 60 47

e-mail: annabobina17@mail.ru

[Chizhova A.V. (*contact person) – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0001-5693-0264; Mangileva Ya.A. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician-gynecologist; ORCID: 0000-0003-3413-1685; Kudryavtseva E.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-2797-1926].

Тамим образом, разработка новых и совершенствование существующих неинвазивных маркеров системы комплемента может быть перспективным для неинвазивной диагностики ЭМ и определения степени его тяжести.

Ключевые слова. Эндометриоз, неинвазивная диагностика, система комплемента, гуморальный ответ.

The objective of this literature review was to reveal new noninvasive markers of the complement system for improvement of endometriosis (EM) diagnostics. To analyze scientific literature, the international database was used. Among women with EM, a significant increase in the blood serum C1, C1-INH, C3c and C4 levels and elevated concentrations in the peritoneal fluid was observed. However, iC3b level in EM women was significantly lower in the peritoneal fluid and blood serum compared with healthy women. The levels of C4A/B gene expression were higher in the ectopic tissues than in the eutopic endometrium. The membrane attack complex (MAC) concentration was higher in the peritoneal fluid and blood serum among women with disseminated stage of EM compared to the control group. In women with EM, an increased level of mannose-binding lectin (MBL) in the peritoneal fluid was noted; a higher concentration was observed at the early stage of EM (stages I and II AFS) in comparison with the disseminated one (stages III and IV AFS). The development of new and improvement of the existing noninvasive markers of the complement system can be perspective for noninvasive diagnostics of EM and determination of the degree of its severity.

Keywords. Endometriosis, noninvasive diagnostics, complement system, humoral response.

Согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» (2020), «эндометриоз (ЭМ) – это патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки». Самыми яркими клиническими симптомами являются тазовая боль, бесплодие, дисменорея и диспареуния, однако в большинстве случаев эндометриоз протекает бессимптомно [1]. Хотя истинная распространенность ЭМ неизвестна, некоторые авторы утверждают, что им страдают до 10 % женщин репродуктивного возраста [2].

Существует множество теорий патогенеза ЭМ. Теория ретроградной менструации, предложенная J. Sampson в 1928 г., предполагает, что ЭМ возникает из-за ретроградного потока отслоившихся эндометриальных клеток через фаллопиевы трубы в полость малого таза во время менструации, что приводит к инвазивной имплантации и эктопическому росту ткани эндометрия [3; 4]. Однако, эта теория не может полностью объяснить его происхождение, например, у мужчин или у девочек препубертатного возраста, поэтому стали появляться другие теории, такие как

метапластическая теория, теория изменений клеточного иммунитета, теория метастазирования, теория оксидативного стресса, а также генетическая предрасположенность, экологические сдвиги и эпигенетическая теория. Кроме того, рассматривается многофакторный вариант развития [5–10].

Несмотря на такое разнообразие этиологических факторов, доказано, что при ЭМ существует дисфункция иммунной системы [11]. Однако неизвестно, является ли эта дисфункция причиной или следствием заболевания [12]. К иммунным факторам, влияющим на патогенез эндометриоза, относят: окислительный и нитрозативный стресс, хроническое иммунное воспаление, повышенную иммунную толерантность, аутоиммунные нарушения, изменение уровней Т-хелперов и интерлейкинов (IL) [13; 14].

Система комплемента является частью врожденного иммунитета и представляет собой систему с более чем 50 растворимыми и мембраносвязанными белками, включая рецепторы и регуляторные белки, которые действуют совместно, чтобы обеспечить соответствующую защиту хозяина и иммунный надзор [13; 15]. Она может быть активирована

на тремя путями: классическим, альтернативным и лектиновым.

После активации какого-либо пути комплемента образуются активные ферментативные комплексы (конвертазы C3 и C5) и мембранный атакующий комплекс (МАК), который внедряется в мембрану-мишень, приводя к лизису клеток. Кроме того, комплемент индуцирует другие важные функции иммунного ответа, включая опсонизацию и фагоцитоз клеток-мишеней/патогенов, хемотаксис и активацию лейкоцитов, лизис бактерий и клеток, а также удаление апоптотических клеток и иммунных комплексов из тканей [16]. Следовательно, эта система должна иметь тонкий баланс между активацией и регулированием, так как чрезмерная активность системы комплемента потенциально опасна и может приводить к развитию иммунных и воспалительных заболеваний [17; 18].

Цель данного обзора – систематизировать накопленный опыт научных исследований в поиске новых неинвазивных маркеров системы комплемента для возможности ранней диагностики эндометриоза. Представлен обзор статей по ключевым словам: наружный генитальный эндометриоз, компоненты системы комплемента. При поиске статей использовались ресурсы Pubmed, ResearchGate, Elibrary, Medline Complete и eBook Clinical Collection. Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно рассматривались работы за период 2017–2022 г., но также использовались отдельные, более ранние источники, если они имели диагностическую ценность.

ЭМ – это хроническое воспалительное заболевание, часто с несвоевременной диагностикой из-за отсутствия соответствующих дополнительных обследований и биомаркеров, которые могут указывать на наличие заболевания [2]. Воспаление является ключевым процессом в патогенезе ЭМ. Дав-

но известно, что клеточный иммунитет активизируется при ЭМ, но исследования, касающиеся гуморального ответа, встречаются нечасто [19]. Различные пути активации комплемента могут меняться при развитии ЭМ и часто связаны с ранними стадиями заболевания [20].

Активация системы комплемента тщательно контролируется на каждой стадии как активаторами, так и ингибиторами. Одним из таких средств контроля является ингибитор C1 (C1-INH). Это циркулирующий белок, регулирующий систему комплемента, который может инактивировать C1r, C1s, MASP-1 и MASP-2, тем самым предотвращая или ограничивая активацию комплемента как по классическому, так и по лектиновому пути [21]. Уровни C1 и ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) в перитонеальной жидкости пациентов с ЭМ сравнивали с таковыми у пациентов без ЭМ, а также у пациентов с ранней (I и II по AFS) и распространенной (III и IV по AFS) стадиями ЭМ. Было показано, что у женщин с ЭМ наблюдалось значительное увеличение уровней C1 и C1-INH по сравнению с таковыми у женщин без ЭМ. Наблюдалась более высокая концентрация C1q и C1-INH в перитонеальной жидкости у женщин с ранней стадией ЭМ, по сравнению с распространенными формами. Эти результаты свидетельствуют, что комплекс иммуноглобулинов и эктопических клеток эндометрия инициирует классический путь развития эндометриоза, особенно на ранних стадиях заболевания [22]. Кроме того, наблюдалась повышенная экспрессия генов C1Q, C1Q, C1R и C1 у женщин с ЭМ, по сравнению со здоровыми женщинами [23].

C3-компонент системы комплемента является наиболее изученным белком комплемента при эндометриозе. Первая опубликованная статья, в которой исследовались белки комплемента у женщин с ЭМ, датирована 1980 г. Было показано, что C3 присут-

вует в эндометрии большинства женщин с ЭМ, но отсутствует в эндометрии женщин без ЭМ [24].

Самое последнее исследование показало, что уровни С3 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ЭМ, чем в контрольной группе. Кроме того, ткань эндометрия пациенток с минимальной ЭМ производит значительно большее количество С3, чем у пациентов без ЭМ или с тяжелой ЭМ [25]. Сравнение сывороточных уровней iC3b и С3с и содержания их в перитонеальной жидкости показало, что у пациентов с ЭМ уровни С3b как в перитонеальной жидкости, так и в сыворотке крови были выше, чем у здоровых. Однако для iC3b наблюдалась противоположная тенденция: уровень этого белка был ниже в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с ЭМ, чем у женщин без ЭМ. Кроме того, уровень iC3b у женщин на ранней стадии ЭМ был выше, по сравнению с таковым у женщин с прогрессирующим ЭМ в обеих биологических жидкостях [26]. На метаболизм эутопического эндометрия влияет эктопический эндометрий. К. Ahn et al. в своем исследовании предположили, что экспрессия гена С3 повышена в эктопических тканях, по сравнению с эутопическим эндометрием [23].

Signorile и Baldi в 2015 г. предложили С3 в качестве потенциального биомаркера ЭМ. Они также пришли к выводу, что оценка С3 с помощью сывороточного альбумина и Zn-альфа-2-гликопротеина может помочь в раннем выявлении пациентов с ЭМ [27].

Следовательно, С3 и компоненты его расщепления могут быть потенциальными биомаркерами ЭМ. Кроме того, С3b может быть изучен в качестве биомаркера и возможного целевого препарата для специфического лечения воспаления при ЭМ.

Еще одним из наиболее исследуемых компонентов системы комплемента является С4-компонент. Взаимосвязь между С4 и ЭМ

противоречива. Kabut et al. сообщили, что уровни С4 были выше в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ, чем у женщин без ЭМ. Кроме того, они обнаружили более высокий уровень С4 у женщин с распространенной стадией ЭМ [26].

С другой стороны, Steele et al. [28], Matalliotakis et al. [29] и Meek et al. [30] не обнаружили статистической разницы между уровнями С4 в сыворотке крови у женщин с ЭМ и без него. Но нужно отметить, что эти три исследования включали небольшое число случаев.

Оценка уровня экспрессии С4а в перитонеальной жидкости женщин с ЭМ брюшины и яичников и без ЭМ показала, что у женщин с ЭМ брюшины и яичников наблюдается пониженная регуляция С4а [31]. Еще одно исследование выявило, что уровни экспрессии гена С4А/В были выше в эктопических тканях, чем в эутопическом эндометрии [23].

Мембрано-атакующий комплекс МАК – sC5b-9 – это структура, образованная на поверхности патогенных клеток в результате активации одного из путей системы комплемента и являющаяся одним из эффекторных белков иммунной системы. Есть только два исследования, в которых измерялся уровень МАК у пациентов с ЭМ. Kabut et al. показали, что уровни sC5b-9 были выше в перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с ЭМ, чем в контрольной группе. Повышенная концентрация sC5b-9 наблюдалась у женщин с распространенной стадией ЭМ. Это исследование также показало, что концентрация МАК в перитонеальной жидкости была ниже, чем в сыворотке крови [26].

Riley et al. сравнили концентрацию sC5b-9 в перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ и без него. Они не обнаружили разницы в его концентрации между исследуемой и контрольной группами [32].

Интересно, что Аслан et al. исследовали экспрессию 84 генов иммунного ответа у па-

циентов с ЭМ. Они обнаружили значительное увеличение экспрессии 23 генов и значительное снижение экспрессии двух генов в группе с ЭМ по сравнению с соответствующими данными контрольной группы. Среди сверхэкспрессированных генов экспрессия гена C5 была значительно повышена [33].

Лектин, связывающий маннозу (mannose-binding lectin – MBL), является растворимым компонентом иммунной системы. Структурно MBL представляет собой коллектин, состоящий из тройной спиральной коллагеновой области и лектиновой области, которая распознает углеводные фрагменты. Лектин, связывающий маннозу, активирует комплемент, вызывает комплементнезависимую опсонизацию и фагоцитоз, модулирует воспаление и связывается с апоптотическими клетками для усиления их клиренса. Kavoussi et al. сравнили концентрацию MBL в перитонеальной жидкости женщин с ЭМ и без такового и не обнаружили статистической разницы [34]. Напротив, Sikora et al. продемонстрировали более высокую концентрацию MBL в перитонеальной жидкости у женщин с ЭМ, чем у женщин без такового. Они также обнаружили более высокую концентрацию на ранней стадии ЭМ (стадии I и II AFS), чем на распространенной стадии (III и IV AFS) [22]. Kruse et al. исследовали связь между ЭМ и низкими уровнями MBL и не обнаружили статистической разницы [35].

При исследовании генов других белков комплемента наблюдалась повышенная экспрессия генов компонентов комплемента C2, C5, C6, C8A, фактора В системы комплемента (Complement factor В – CFB), фактора Н системы комплемента (Complement factor Н – CFH) и фактора I системы комплемента (Complement factor I – CFI) в эктопических тканях, по сравнению с эутопическим эндометрием, тогда как экспрессия гена C4 связывающего протеина альфа (Binding Protein Alpha – C4BPA) была снижена [23]. Кроме

того, при сравнении паттернов экспрессии генов у женщин с ЭМ с теми, у кого не было ЭМ, было показано, что CFB, CFD и CFH сверхэкспрессируются, тогда как маннозасвязывающая лектиновая протеаза (Mannan-binding lectin serine protease 1 – MASP-1) подавляется [36; 37].

Выводы

Таким образом, существуют исследования, которые показывают, что ЭМ обладает важными иммунологическими факторами и что система комплемента оказывает большое воздействие на течение данного заболевания. Доказано, что врожденная иммунная система участвует в патофизиологии ЭМ. Мы считаем, что определение уровня компонентов системы комплемента может быть перспективным для неинвазивной диагностики ЭМ и определения степени его тяжести. Тем не менее на сегодняшний день этих исследований крайне мало, и некоторые из них противоречивы, а определение компонентов системы комплемента при эндометриозе не включено в клинические рекомендации.

Библиографический список

1. Эндометриоз: клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ 2020.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 927–935.
3. *Sampson J.* Peritoneal Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1928; 15: 101–110.
4. *Yovich J.L., Rowlands P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S.* Pathogenesis of en-

dometriosis: Look no further than John Sampson. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40 (1): 7–11.

5. *Giudice L.C., Kao L.C.* Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–1799.

6. *Burney R.O., Giudice L.* Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 2012; 98: 511–519.

7. *Sinaii N., Cleary S.D., Ballweg M.L., Nieman L.K., Stratton P.* High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002; 17 (10): 2715–2724.

8. *Kumar S., Bandyopadhyay U.* Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.

9. *Albertsen H.M., Chettier R., Farrington P., Ward K.* Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLOS ONE* 2013; 8:e58257.

10. *Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В.* Эндометриоз: вопросы патогенеза. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2021; 18 (3): 239–252.

11. *Miller J.E., Abn S.H., Monsanto S.P., Kbalaj K., Koti M., Tayade C.* Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017; 8: 7138–7147.

12. *Kralickova M., Fiala L., Losan P., Tomes P., Vetvicka V.* Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations* 2018; 47: 569–582.

13. *Anderson G.* Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomolecular Concepts* 2019; 10: 133–149.

14. *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 яич-

ников. *Вестник уральской медицинской академической науки* 2022; 19 (2): 82–94.

15. *Hajisbengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D.* Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology* 2017; 18: 1288–1298.

16. *Walport M.J.* Complement. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (15): 1140–4.

17. *Ricklin D., Hajisbengallis G., Yang K., Lambris J.D.* Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* 2010; 11: 785–797.

18. *Rabal D., Andrade F., Nisibara R.* Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunology Letters* 2021; 231: 43–48.

19. *Jiang L., Yan Y., Liu Z., Wang Y.* Inflammation and endometriosis. *Front Biosci* 2016; 21: 941–948.

20. *Zhang T., Carolis C. De, Man G.C.W., Wang C.C.* The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17: 945–955.

21. *Edwards R.P., Huang X., Vlad A.M.* Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1002732.

22. *Sikora J., Wroblewska-Czech A., Smycz-Kubanska M., Mielczarek-Palacz A., Cygal A., Witek A., Zdzistawa Kondera-Anasz.* The role of complement components C1q, MBL and C1 inhibitor in pathogenesis of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 297: 1495–1501.

23. *Abn S.H., Kbalaj K., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C.* Immuneinflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertility and Sterility* 2016; 106: 1420–1431.

24. *Weed J.C., Arquembourg P.C.* Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1980; 23: 885–893.

25. Hasan A., Rahim A., Afzal M., Naveed A., Ayub S., Jaban S. Serum albumin and C3 complement levels in endometriosis. *Journal of the College of Physicians Surgeons Pakistan* 2019; 29: 702–705.

26. Kabut J., Kondera-Anasz Z.Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A. Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 1298–1303.

27. Signorile P.G., Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood. *Journal Data in Brief* 2015; 5: 971–974

28. Steele R.W., Dmowski W.P., Marmer D., *Immunologic J.* Aspects of human endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 1984; 6: 33–36.

29. Matalliotakis I., Neonaki M., Prokopakis P., Koumantakis E. Auto-immunity in infertile patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology. (Lahore)* 1994; 14: 114–115.

30. Meek S.C., Hodge D.D., Musich J.R. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1988; 158: 1365–1373.

31. Wolfler M.M., Meinbold-Heerlein I.M., Sobngen L., Rath W., Knüchel R., Neulen J., Maass N., Henkel C. Two-dimensional gel electrophoresis in peritoneal fluid samples identifies differential protein regulation in patients suffering from peritoneal or ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2764–2768.

32. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 86: 877–881.

33. Aslan C., Ak H., Askar N., Ozkaya A.B., Ergenoglu A.M., Yeniel A.O. et al. Overexpression of complement C5 in endometriosis. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 496–498.

34. Kavoussi S.K., Mueller M.D., Lebovic D.I. Expression of mannose-binding lectin in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 1526–1528.

35. Kruse C., Steffensen R., Nielsen H.J., Jensenius J.C. Mannan-binding lectin polymorphisms and serum levels in patients with endometriosis. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181: 256–258.

36. Suryawanshi S., Huang X., Elishaev E., Budiu R.A., Zhang L., Kim S.H., Donnellan N., Mantia-Smaldone G., Ma T., Tseng G., Lee T., Mansuria S., Edwards R.P., Vlad A.M. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 6163–6174.

37. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinheimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Sari-dogan, Carla Tomassetti, Nebalennia van Hanegem, Nicolas Vulliamoz, Nathalie Vermeulen. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022.

REFERENCES

1. Endometriosis. Clinical guidelines. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya RF 2020 (in Russian).

2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014; 101: 927–935.

3. Sampson J. Peritoneal Endometriosis, Due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Peritoneal Cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1928; 15: 101–110.

4. Yovich J.L., Rowlands P.K., Lingham S., Sillender M., Srinivasan S. Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John

Sampson. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020; 40 (1): 7–11.

5. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–1799.

6. Burney R.O., Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012; 98: 511–519.

7. Sinaiti N., Cleary S.D., Ballweg M.L., Nieman L.K., Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction*. 2002; 17 (10): 2715–2724.

8. Kumar S., Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicology Letters*. 2005; 157 (3): 175–188.

9. Albertsen H.M., Chettier R., Farrington P., Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLOS ONE*. 2013; 8:e58257

10. Kudryavtseva E.V., Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Chizhova A.V. Endometriosis: questions of pathogenesis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2021; 18 (3): 239–252.

11. Miller J.E., Abn S.H., Monsanto S.P., Kbalaj K., Koti M., Tayade C. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 2017; 8: 7138–7147.

12. Kralickova M., Fiala L., Losan P., Tomes P., Vetvicka V. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations* 2018; 47: 569–582.

13. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomolecular Concepts* 2019; 10: 133–149.

14. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology* 2017; 18: 1288–1298.

15. Walport M.J. Complement. Second of two parts. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344 (15): 1140–4.

16. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* 2010; 11: 785–797.

17. Rabal D., Andrade F., Nisibara R. Insights into the role of complement system in the pathophysiology of endometriosis. *Immunology Letters* 2021; 231: 43–48.

18. Jiang L., Yan Y., Liu Z., Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci* 2016; 21: 941–948.

19. Zhang T., De Carolis C., Man G.C.W., Wang C.C. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmunity Reviews* 2018; 17: 945–955.

20. Edwards R.P., Huang X., Vlad A.M. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1002732.

21. Sikora J., Wroblewska-Czech A., Smycz-Kubanska M., Mielczarek-Palacz A., Cygal A., Witek A., Zdzistawa Kondera-Anasz. The role of complement components C1q, MBL and C1 inhibitor in pathogenesis of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2018; 297: 1495–1501.

22. Abn S.H., Kbalaj K., Young S.L., Lessey B.A., Koti M., Tayade C. Immuneinflammation gene signatures in endometriosis patients. *Fertility and Sterility* 2016; 106: 1420–1431.

23. Weed J.C., Arquembourg P.C. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1980; 23: 885–893.

24. Hasan A., Rahim A., Afzal M., Naveed A., Ayub S., Jaban S. Serum albumin and C3 complement levels in endometriosis. *Journal of the College of Physicians Surgeons Pakistan* 2019; 29: 702–705.

25. Kabut J., Kondera-Anasz Z.Z., Sikora J., Mielczarek-Palacz A. Levels of complement components iC3b, C3c, C4, and SC5b-9 in peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 1298–1303.

26. Signorile P.G., Baldi A. Supporting evidences for potential biomarkers of endometriosis detected in peripheral blood. *Journal Data in Brief* 2015; 5: 971–974.
27. Steele R.W., Dmowski W.P., Marmer D., Immunologic J. Aspects of human endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 1984; 6: 33–36.
28. Matalliotakis I., Neonaki M., Prokopakis P., Koumantakis E. Auto-immunity in infertile patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynecology (Labore)* 1994; 14: 114–115.
29. Meek S.C., Hodge D.D., Musich J.R. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1988; 158: 1365–1373.
30. Wolfler M.M., Meinbold-Heerlein I.M., Sobngen L., Rath W., Knüchel R., Neulen J., Maass N., Henkel C. Two-dimensional gel electrophoresis in peritoneal fluid samples identifies differential protein regulation in patients suffering from peritoneal or ovarian endometriosis. *Fertility and Sterility* 2011; 95: 2764–2768.
31. Riley C.F., Moen M.H., Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 86: 877–881.
32. Aslan C., Ak H., Askar N., Ozkaya A.B., Ergenoglu A.M., Yeniel A.O. et al. Overexpression of complement C5 in endometriosis. *Clinical Biochemistry* 2014; 47: 496–498.
33. Kavoussi S.K., Mueller M.D., Lebovic D.I. Expression of mannose-binding lectin in the peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 1526–1528.
34. Kruse C., Steffensen R., Nielsen H.J., Jensenius J.C. Mannan-binding lectin polymorphisms and serum levels in patients with endometriosis. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 181: 256–258.
35. Suryawanshi S., Huang X., Elisbaev E., Budiu R.A., Zhang L., Kim S.H., Donnellan N., Mantia-Smaldone G., Ma T., Tseng G., Lee T., Mansuria S., Edwards R.P., Vlad A.M. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 6163–6174.
36. Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Kudryavtseva E.V., Islamidi D.K., Geets A.V. Significance of the composition of peritoneal fluid in the genesis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2022; 19 (2): 82–94.
37. Christian M Becker, Attila Bokor, Oskari Heikinbeimo, Andrew Horne, Femke Jansen, Ludwig Kiesel, Kathleen King, Marina Kvaskoff, Annemiek Nap, Katrine Petersen, Ertan Saridogan, Carla Tomassetti, Nebalennia van Hanegem, Nicolas Vulliemoz, Nathalie Vermeulen. Nathalie Vermeulen. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* 2022; 2022.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 12.12.2022

Одобрена: 15.01.2023

Принята к публикации: 03.04.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Чижова, А.В. Система комплемента и эндометриоз: что нового? Обзор литературы / А.В. Чижова, Я.А. Мангилева, Е.В. Кудрявцева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 56–64. DOI: 10.17816/pmj40256-64

Please cite this article in English as: Chizhova A.V., Mangileva Ya.A., Kudryavtseva E.V. Complement system and endometriosis: what's new? Literature review. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 2, pp. 56-64. DOI: 10.17816/pmj40256-64