



12. Орлов А.В., Друккер Н.А., Каушанская Л.В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - №3. - С.7-9.
13. Кузьменко Г.Н., Чемоданов В.В., Назаров С.Б. Клиническое значение нарушений регуляции функции эндотелия в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных // Педиатрия. - 2008. - №1. - С.22-27.
14. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2005. - №12. - С. 62-72.
15. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis // Circ. J. - 2009. - Vol. 73, № 4. - P. 595-601.
16. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функций в филогенезе // Клиническая и лабораторная диагностика. - 2009. - № 2. - С. 3-16.
17. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия // Омский научный вестник. - 2005. - № 1. - С. 20-22.
18. Lavi S., Yang E.H., Prasad A. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans // Hypertension. - 2008. - Vol. 51, № 1. - P. 127-133.
19. Осялкова А.О., Тихомирова И.А. Сосудистые факторы регуляции и их влияние на реологические свойства крови // Ярославский педагогический вестник (Естественные науки). - 2010. - №4. - С. 89-92.
20. Николаев К.Ю., Гичева И.М., Лифшиц Г.И. Микроциркуляторная эндотелийзависимая сосудистая реактивность и основные факторы риска // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - №4. - С.63-66.
21. Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е. Молекулярные основы регуляции имплантации и плацентации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т.6, №3. - С. 43-48.
22. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. - 2005. - №12. - С.62-72.
23. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 5. - С. 3-7.
24. Сергеева М.Г., Варфаломеева А.Т. Каскад арахидоновой кислоты. - М.: Народное образование, 2006. - 255 с.
25. Cheng Y., Wang M., Yu Y. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1 and cardiovascular function // J.Clin Invest. - 2006. - Vol. 116, № 5. - P. 1391-1399.
26. Topol E.G. Failing the public health - rofecoxib, Merck and the FDA // Engl. J. Med. - 2004. - Vol. 351. - P.1707-1709.
27. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events // Circulation. - 2005. - Vol. 111, № 3. - P. 363-368.
28. Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении // Вестн. Рос. АМН. - 2006. - № 12. - С. 25-31.
29. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2003. - Vol. 23. - P. 68.
30. Simmons D. et al. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition // Pharmacol.Rev.-2004.- V.56.-P.387-437.
31. Crawley J.T., Lane D.A. The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor // Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol. 2008. 28(2). P.233-42.
32. Tsuji M., Murota S.I., Morita I. Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tube-forming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor // Prostaglandins Leucot. Essent. Fatty Acids. - 2003. - Vol. 68, № 5. - P. 337-342.
33. Meigs J.B., Donnell C.J., Tofler G.H. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes // Genetics. - 2006. - Vol. 55. - P. 530-537.
34. Liu T., Scallan C.D., Broze G.J. Improved coagulation in bleeding disorders by non-anticoagulant sulfated polysaccharides (NASP) // Thromb. Hemost. - 2006. - Vol. 95, № 1. - P. 68-76.
35. Weiler H., Isermann B.H. Thrombomodulin // J. Thromb. Haemost. - 2003. - Vol. 1. - P. 1515-1524.
36. Schrör K, Bretschneider E, Fischer K. et al. Thrombin receptors in vascular smooth muscle cells - function and regulation by vasodilatory prostaglandins // Thromb Haemost. 2010. 103(5). P.884-90.
37. Van de Wouwer M., Collen D., Conway E.M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2004. - Vol. 24. - P. 1374-1383.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.1+577.1

**В.А. Линде, Л.Р. Томай, В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, Н.В. Ермолова,
К.В. Слесарева, Л.В. Колесникова, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков**

ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
акушерско-гинекологический отдел
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43. E-mail: tomai.rniia@yandex.ru*

В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных авторов, касающиеся основных теорий возникновения эндометриоза и его диагностики. Обсуждается современное состояние протеомных исследований по поиску и идентификации маркеров эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, протеомный анализ, белки-маркеры.



V.A. Linde, L.R. Tomay, V.O. Gunko, T.N. Pogorelova, N.V. Ermolova, K.V. Slesareva,
L.V. Kolesnikova, I.V. Markaryan, N.N. Skachkov

PROTEOMIC TECHNOLOGY IN THE STUDY OF ENDOMETRIOSIS

*Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Obstetric-Gynecological Department*

43 Mechnikova St., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: tomay.rniiap@yandex.ru

This review presents the data of the foreign and domestic authors concerning the basic theories of endometriosis and its diagnosis. The current state of proteomic researches on search and identification of markers of an endometriosis is discussed.

Keywords: endometriosis, proteomic analysis, proteins-markers.

Эндометриоз – одно из самых многоликих и загадочных гинекологических заболеваний, которое в последние годы прочно заняло лидирующие позиции, поражая от 5 до 50% женщин репродуктивного возраста и являясь наиболее частой причиной бесплодия [1,2].

Несмотря на первое упоминание об эндометриозе более 150 лет назад (1860 г.) этиология и патогенез этого заболевания до настоящего времени вызывают множество дискуссий и споров. Существуют три клинические формы заболевания: эндометриозидные очаги на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников (эндометриомы) и образования сложной структуры, включающие эндометриозидную, жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриозидные узлы) [3,4].

Основной теорией происхождения эктопических очагов является имплантационная, предложенная J.A. Sampson в 1927 г. [5]. Согласно этой теории отторгнутые фрагменты функционального слоя эндометрия вследствие ретроградной менструации проходят не только через цервикальный канал, но и через маточные трубы в брюшную полость. Далее происходит адгезия фрагментов эндометрия к поверхности брюшины, сменяющаяся инвазией. Завершающим этапом является васкуляризация сформировавшегося очага эндометриоза [5]. В настоящее время теория J.A. Sampson получает свое дальнейшее развитие в работах, посвященных исследованию отдельных этапов развития очага эндометриоза. Имеются данные о взаимосвязи между строением маточных труб и наличием ретроградной менструации: более прямое расположение внутриматочной части фаллопиевых труб чаще сочетается с наличием эндометриоза по сравнению с женщинами, имеющими извилистый ход маточных труб [6]. Другой возможной причиной ретроградной менструации являются воспалительные заболевания маточных труб, нарушающие нормальный транспорт [7,8]. Однако ретроградная менструация встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, у которых отсутствуют признаки эндометриоза. Это указывает на большую значимость этапов адгезии и инвазии в развитии патологического процесса, способность к которым определяется, в первую очередь, особенностями функционального слоя эндометрия.

Многими авторами показана важная роль перитонеальной жидкости в функционировании гетеротопического эндометрия. В норме перитонеальная жидкость продуцируется яичниками и является яичниковым трансудатом. Ее объем может составлять 5-200 мл в сутки, в зависимости от фазы менструального цикла. Установлено, что продукция перитонеальной жидкости зависит от уровня эстрогенов вокруг и внутри фолликула.

Присутствующие в ней активированные макрофаги продуцируют различные цитокины, участвующие в имплантации и росте эндометриальных клеток. Компонентами этой жидкости являются также биоактивные соединения: факторы роста, хемокины и другие регуляторы, способные влиять на течение метаболических процессов в вышеуказанных клетках. При эндометриозе продукция и состав перитонеальной жидкости значительно изменяются, создавая условия для имплантации клеток эктопического эндометрия [1, 9]. Нет никакого сомнения в том, что эндометриоз является гормоночувствительным заболеванием. Высокая концентрация прогестерона в перитонеальной жидкости у здоровых женщин может являться фактором, препятствующим выживанию, имплантации и пролиферации клеток эндометрия [10]. Доказано снижение концентрации прогестерона в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [11]. В связи с этим K.V. Singh предполагает, что недостаточная дифференцировка и отторжение эндометриозидной ткани способствуют распространению патологического процесса [12]. Роль прогестерона в развитии эндометриоза также подтверждает ассоциация патологического процесса с синдромом лопнувшего (неразорвавшегося) лютеинизированного фолликула, при котором уровень стероидных гормонов в перитонеальной жидкости значительно ниже, чем у здоровых женщин [11]. Эндометриоз является гормоночувствительным процессом. В очагах эндометриоза увеличивается количество андростендиона, который регулирует экспрессию ароматаз [13]. Это приводит к усилению синтеза эстрогена в эндометриозидной ткани, что способствует выживанию и пролиферации очагов. Гормональную теорию подтверждает наличие корреляции экспрессии рецепторов стероидных гормонов в очагах эндометриоза и лейомиоме (у одних и тех же пациентов), что может означать общность механизма развития этих заболеваний [14]. Дизонтогенетическая теория в насто-



ящее время представляет лишь исторический интерес и предполагает развитие очагов эндометриоза из остатков мюллеровых протоков [15]. В пользу этой теории говорит сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями репродуктивной системы: полной перегородкой матки, двурогой маткой [16]. Также имеются данные об экспрессии в мезотелии у женщин с эндометриозом генов WNT7A и RAX8, отвечающих за формирование женского полового тракта в эмбриогенезе. Метапластическая теория предполагает возможность развития очагов эндометриоза из мультипотентных клеток мезотелия брюшины [17]. Метаплазия происходит под влиянием гормональных нарушений, в условиях хронического воспалительного процесса и механической травмы. Подтверждением метапластической теории является то, что эндометриоидные очаги могут находиться в мезотелии плевры, альвеолах, эпителии воздухопроводящих путей, сфинктере мочевого пузыря. Неопластическая теория развития эндометриоза основана на его схожести с опухолевым процессом. Некоторые свойства ткани эндометриоидных очагов сходны с характеристиками опухолевого процесса [18]. Так, например, эндометриоидные очаги обладают способностью самостоятельно продуцировать факторы роста путем регуляции количества рецепторов к эстрогену [19] и увеличения концентрации эстрогена за счет повышения экспрессии ароматазы [20]. Генетическая теория указывает на то, что механизмы возникновения и развития очага эндометриоза, предлагаемые другими теориями, так или иначе связаны с генетическими нарушениями различной степени выраженности.

Неоднозначные мнения о механизмах развития эндометриоза обуславливают отсутствие четких методов диагностики данного заболевания. На сегодняшний день ведущим методом диагностики эндометриоза является лапароскопия. При диагностике эндометриоза яичников чувствительность метода составляет 97%, при поражении брюшины – 100%. Лапароскопию выполняют с целью разделения спаек, коагуляции очагов эндометриоза, удаления ретроцервикального эндометриоза или эндометриоидных кист яичников [1,9]. В последние годы с целью диагностики эндометриоза предложено определение онкомаркеров в биологических жидкостях. Все большее значение онкомаркеры (CA19-9, CA125, раковый эмбриональный антиген - РЭА) приобретают в дифференциальной диагностике эндометриоза и злокачественных опухолей. Определение этих маркеров особенно эффективно в динамике с целью мониторинга течения эндометриоза. Известно, что в крови женщин, страдающих эндометриозом, повышается уровень CA125, являющегося маркером немутационных эпителиальных карцином яичника. В то же время этот тест не специфичен для эндометриоза, так как концентрация CA125 в крови может быть повышена при раке яичников, беременности, миоме матки, во время менструации, при воспалительных заболеваниях придатков, опухолях различных локализаций, синдроме гиперстимуляции яичников; он используется и как маркер осложнений хирургического вмешательства. Кроме CA125 используются тесты определения РЭА, CA19-9, CA15-3. A. Mihalyi и соавт. для неинвазивной диагностики эндометриоза предложили шесть биомаркеров плазмы крови: интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО α), высокочувствительный С-реактивный протеин, CA-125 и CA-19-9, однако они также не специфичны [21]. Большинство авторов склонны считать, что все ис-

пользуемые в настоящее время маркеры эндометриоза не обладают высокой специфичностью, и, следовательно, необходима разработка новых тест-систем и усовершенствование уже имеющихся способов диагностики [2,8].

Существенный прогресс в понимании патогенеза различных заболеваний и поиске информативных маркеров стал возможен благодаря разработке и внедрению в биомедицинские исследования современных достижений протеомики – дисциплины, дающей представление о совокупности белков исследуемого объекта, экспрессируемых геномом (протеоме). Поскольку белки выполняют многочисленные регуляторные функции, качественный (синтез новых белков, отсутствие ранее имеющихся, постсинтетические изменения) и количественный анализ протеома (различия в уровне экспрессии) может дать важную информацию о динамике молекулярных процессов в норме и при патологии [22-24].

Методологически в протеомике выделяют несколько направлений, главными среди которых являются функциональная, структурная и диагностическая (клиническая) протеомика. Задача структурной протеомики сводится к выделению, очистке, определению первичной, вторичной и третичной структур всех белков. Целью функциональной протеомики является определение функций каждого из белков протеома, анализ межбелковых взаимодействий и их влияния на экспрессию и модуляцию активности генов, а также оценка посттрансляционных модификаций белков. Диагностическая протеомика – новая и перспективная область биомедицинских исследований, позволяющая выявлять пептидные и белковые паттерны, характерные для определенного заболевания [25]. Сравнение клеток из нормальных и патологических объектов по их белковым профилям, исследование не только тканей, но и биологических жидкостей представляет огромный интерес и открывает совершенно новые перспективы для диагностической медицины.

В основе протеомики лежит обширный комплекс методов, позволяющих разделять, детектировать, идентифицировать и количественно анализировать протеом [26]. Протеомный анализ биологического образца включает в себя ряд последовательно реализуемых этапов: сбор материала, пробоподготовку образцов, разделение белков изучаемого объекта, детекцию и идентификацию белков. Фракционирование белков по двум физико-химическим свойствам (изоэлектрической точке и молекулярной массе) проводят методом двумерного электрофореза в полиакриламидном геле, что позволяет исследовать практически все белки, содержащиеся в изучаемом образце. После фракционирования проводят визуализацию белковых пятен в гелевых пластинах с помощью детекции различными красителями, среди которых особенно широко применяются нитрат серебра и кумасси голубой [27]. Альтернативным методом гель-электрофорезу является жидкостная хроматография, позволяющая осуществить разделение белков по заряду (ионообменная хроматография), параметрам гидрофобности (гидрофобная хроматография), способности к связыванию с различными лигандами (аффинная хроматография), однако хроматографические методы обладают меньшим разрешением [28].

Для идентификации выделенных белков применяют также различные методы: масс-спектрометрию, микросеквенирование, иммуноблоттинг. Одним из наиболее перспективных методов идентификации белков является масс-спектрометрия, основанная на формировании в



вакуумном пространстве ионизированных частиц триптических пептидов с последующим анализом отношения массы ионов к их заряду [29]. Данное отношение сопоставляется с таковым в международных базах данных и интернет-библиотеках, что позволяет идентифицировать белки. Существуют различные модификации масс-спектрометрии, которые подразделяются в зависимости от используемых методов ионизации и детекции частиц: MALDI (matrix-assisted laser desorption/ ionization – матрично-ассоциированная лазерная десорбция/ ионизация), SELDI (surface-enhanced laser desorption/ ionization – усиленная поверхностью лазерная десорбция/ ионизация) и ESI (electrospray ionization – электроспрейная ионизация).

Еще одним из используемых методов является иммуноблоттинг, который проводят с использованием моноклональных антител к индивидуальным антигенным детерминантам (к линейным и конформационно-зависимым, включая ряд криптопептидных эпитопов), но рамки его применения ограничиваются только имеющимися в распоряжении антителами.

Таким образом, в настоящее время единственным подходом, позволяющим осуществлять интегральный мониторинг функциональной активности генома клетки на белковом уровне, является двумерный электрофорез. Это основная технология в комбинации с масс-спектрометрией и количественной оценкой белков составляет современную основу протеомики [26].

В зарубежной литературе последних лет появился ряд работ по изучению протеомного состава различных биологических жидкостей при эндометриозе.

Н. Zhang и соавт. выявили 11 дифференциально-экспрессирующихся белков при протеомном исследовании сыворотки крови женщин с эндометриозом, а также установили различие в продукции виментина, β -актина и β -субъединицы АТФ-синтазы [30]. В другом исследовании, использующем SELDI-TOF-масс-спектрометрию, обнаружено 6 протеинов, концентрация которых в сыворотке отличалась у женщин с и без эндометриоза. При использовании двухступенчатого диагностического

алгоритма авторы выявили у 2/3 пациенток эндометриоз [31], однако эти результаты требуют подтверждения на большем числе пациенток. А. Ametzazurga и соавт. в аспиратах эндометриальной жидкости из 31 идентифицированного белка выделили два маркера эндометриоза: мезин и белок 14-3-3 [32], тем не менее эти маркеры в дальнейшем не были оценены клинически. Протеомный анализ, сочетавший двумерный электрофорез и MALDI-масс-спектрометрию, позволил установить посттрансляционные модификации виментина и пероксиредоксина-6 в эндометриальной ткани женщин с эндометриозом [33]. Используя иммуноблоттинг, М. Nabeta и соавт. обнаружили в сыворотке крови при эндометриозе повышенные уровни антисинтаксина 5 и анти- α -енолазы [34, 35]. Протеомный анализ мочи при эндометриозе позволил выявить увеличение содержания цитокератина 19 [36] и белка, связывающего витамин Д [37]. В исследованиях перитонеальной жидкости, проведенных S. Ferrero и соавт., установили различия при указанной патологии в экспрессии 9 белков, в том числе изоформы компонента C3, Р-компонента сывороточного амилоида, α -1-антитрипсина и кластерина [38].

Р. Gajbhiye и соавт. обнаружили с помощью двумерного иммуноблоттинга три эндометриальных антигена: тропомиозин 3, стоматин - подобный протеин 2 и тропомодулин 3. Уровни антител в сыворотке крови против эпитопов из иммунодоминантной области указанных белков были повышены у пациенток с эндометриозом, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных маркеров заболевания. В то же время, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения ценности этих биомаркеров на большем количестве образцов [39,40].

Резюмируя материалы настоящего обзора литературы, можно заключить, что для успешного решения проблемы эндометриоза необходимо использование современных инновационных технологий, в том числе протеомных исследований, позволяющих составить более точное представление о механизмах развития данной патологии и предложить новые информативные тесты ее диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. – 192 с.
3. Nisolle M., Alvarez M.L., Colombo M., Foidart J.M. Pathogenesis of endometriosis // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2007. – Vol. 35, N 9 – P. 898-903.
4. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of aetiological confusion and therapeutic anarchy // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.19. – P. 760-768.
5. Bricou A. Batt R., Chapron E.C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 138, N 2. – P.127-134.
6. Rozewicki S., Radomska A., Kurzawa R. Relation between anatomical courses of the intramural portions of the uterine tubes and pelvic endometriosis // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84, N 1. – P. 60-66.
7. Kissler S., Hamscho N., Zangos S. et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis-a cause for infertility // *BJOG.* – 2006. – Vol. 113, N 8. – P. 902-908.
8. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза // *Пробл. репрод.* – 2011. – N 1. – С. 61-66.
9. Линде В.А., Колесникова Л.В., Ермолова Н.В. и др. Еще раз о патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* – 2012. – N 4. – С. 51-54.
10. Савицкий Г. А., Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. – 170 с.
11. Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Калинина Н.М. и др. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом // *Журн. акуш. и женск. болезней.* – 2006. – N 4. – С. 87-100.
12. Singh K.B, Patel Y.C., Wortsman J.H. Coexistence of polycystic ovary syndrome and pelvic endometriosis // *Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 74, N 4. – P. 650-652.
13. Bukulmez O., Hardy D.B., Carr B.R. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of endometriosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, N 9. – P. 3471-3477.



14. Аничков Н. М., Печеникова В. А. Сочетание аденомиоза и лейомиомы матки // Архив патол. – 2005. – N 3. – P. 31-34.
15. Hansen T., Wulgaris S., Siggelkow W. et al. Massive adenomyosis in a patient with uterus septus completes // Zentralbl. Gynecol. – 2006 – Vol. 128, N 3 – P. 153-156.
16. Goluda M., St Gabryś M., Ujec M. et al. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report // Fertil. Steril. – 2006. – Vol. 86, N 2. – P. 462-469.
17. Vinatier D., Orazi G., Cosson M. et al. Theories of endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96, N 1. – P. 21-34.
18. Varma R., Rollason T., Gupta J.K. et al. Endometriosis and the neoplastic process // Reproduction. – 2004. – Vol. 127. – P. 293-304.
19. Matsuzaki .S, Murakami T., Uehara S. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis // Fertil. Steril. –2001. – Vol. 75, N 6. – P. 1198-1205.
20. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance // J. Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 25, N 1. – P. 35-42.
21. Mihalyi A., Gevaert O., Kyama C.M. et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of plasma biomarkers // Hum. Reprod. – 2010.– Vol. 25. – P. 654-664.
22. Арчаков А.И. Постгеномные технологии и молекулярная медицина // Вест. РАН.–2004.–Т.74, N 5.– С.423-428.
23. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия.–2002.–Т.67, N 10.– P.1341-1359
24. Upadhyay R.D., Balasinor N.H., Kumar A.V. et al. Proteomics in reproductive biology: beacon for unraveling the molecular complexities // Biochim. Biophys. Acta.–2013. – Vol. 1834, N 1. – P.8-15.
25. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.
26. Громов П.С., Целис Х.Э. От геномики к протеомике // Мол. биол.– 2000.– Т.34, N 4.–С.597-611.
27. Barbosa E.B., Vidotto A., Polachini G.M. et al. Proteomics: methodologies and applications to the study of human diseases // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58, N 3. – P.366-375.
28. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С. и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестн. РАМН. –2013. – N 1. – С. 65-71.
29. Kolialexi A., Mavrou A., Spyrou G. et al. Mass spectrometry-based proteomics in reproductive medicine // Mass Spectrom. Rev. – 2008. – Vol. 27, N 6. – P.624-634.
30. Zhang H., Niu Y., Feng J. et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls // Fertil. Steril. – 2006. – Vol.86, N 2. – P. 274-282.
31. Seeber B., Sammel M.D., Fan X. et al. Proteomic analysis of serum yields six candidate proteins that regulated in a subset of women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.93. –P.2137-2144.
32. Ametzazurra A., Matorras R., García-Velasco J.A. et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis // Hum. Reprod. – 2009. –Vol.24, N 4. – P.954-65.
33. Stephens A.N., Hannan N.J., Rainczuk A. et al. Post-Translational modifications and protein-specific isoforms in endometriosis revealed by 2D DIGE // J. Proteome Res. – 2010. –Vol. 9, N 5. – P.2438-2449.
34. Nabeta M., Abe Y., Takaoka Y. et al. Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 91, N 1-2. – P. 48-55.
35. Nabeta M., Abe Y., Kagawa L. et al. Identification of anti-α-enolase autoantibody as a novel serum marker for endometriosis // Proteomics Clin. Appl. – 2009. – Vol. 3, N 10. – P.1201-1210.
36. Tokushige N., Markham R., Crossett B. et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, N 1. – P.46-49.
37. Cho S., Choi Y.S., Yim S.Y. et al. Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis // Hum Reprod. –2012. –Vol. 27, N 2. – P. 515-522.
38. Ferrero S., Gillott D.J., Remorgida V. et al. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis // J. Reprod. Med. –2009. – Vol.54, N 1. – P. 32-40.
39. Gajbhiye R., Suryawanshi A., Khan S. et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis // Reprod. Biomed. Online. – 2008. –Vol. 16. – P. 817-824.
40. Gajbhiye R., Sonawani A., Khan S. et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis // Hum. Reprod. –2012. –Vol.27, N 2. – P. 408-417.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 612-017-1+618.2

Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А. Левкович

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail:secretary@rniiar.ru*

В обзоре литературы с современных позиций рассмотрены механизмы, наблюдаемые при физиологическом и патологическом течении беременности. Представлены и обсуждаются различные гипотезы развития гестационного процесса. В частности, приведены факты, свидетельствующие о роли локальной иммуносупрессии в развитии беременности. При этом активное участие принимают антигены HLA класса, естественные клетки-киллеры, про- и противовоспалительные цитокины. При нормальном течении беременности цитокиновый баланс смещается в сторону иммуносу-