

Обзор литературы

УДК 618.177

EDN: AQYALG

Саливарные маркеры эндометриоза

Яна Андреевна Мангилева^{1✉}, Алиса Леонидовна Лысенко²,
Анастасия Сергеевна Шмелева³, Лариса Георгиевна Полушина⁴,
Елена Владимировна Кудрявцева⁵

^{1–5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉ yanaamangileva@mail.ru

Аннотация. *Введение.* Эндометриоз — это воспалительное заболевание, характеризующееся проявлением ткани, подобной эндометрию, вне эндометрия и миометрия. Современными исследователями активно ведется поиск высокоинформативных маркеров для неинвазивной диагностики. Обнаружение биомаркеров в биологических жидкостях пациенток, в частности в слюне, может стать удобным, быстрым и безопасным инструментом неинвазивной диагностики эндометриоза. *Цель* проведения литературного обзора — на основании данных научной литературы оценить возможность использования саливарных маркеров в диагностике эндометриоза. *Материалы и методы.* Проведен поиск научной литературы и выполнен описательный обзор. При поиске статей использовались ресурсы PubMed, ResearchGate, eLibrary.Ru с использованием комбинаций следующих ключевых слов: эндометриоз, слюна, биомаркер, микроРНК, интерлейкины (*англ.* endometriosis, saliva, biomarker, miRNA, interleukins). Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно уделялось внимание работам за период 2017–2023 гг., но также использовались отдельные более ранние источники. *Результаты и их обсуждение.* МикроРНК стали перспективными кандидатами в качестве биомаркеров эндометриоза. Проведен анализ микроРНК в образцах слюны. Выявлено 34 микроРНК, связанных с бесплодием при эндометриозе. Многообещающим биомаркером эндометриоза в слюне стал кортизол. Повышение кортизола при эндометриозе может быть связано с хроническим стрессом. Концентрация обнаруживаемых уровней маркеров воспаления в слюне высока по сравнению с концентрацией в крови. Три цитокина в слюне — ИЛ-6, ФНО-α и воспалительный белок макрофагов (MIF) — показали корреляцию с их количеством, наблюдаемым в крови. *Заключение.* Результаты научного поиска подтверждают возможность в будущем использовать в диагностике эндометриоза некоторые неинвазивные саливарные маркеры, в частности микроРНК, уровень кортизола, уровень цитокинов.

Ключевые слова: эндометриоз, слюна, биомаркер, микроРНК, интерлейкины

Для цитирования: Саливарные маркеры эндометриоза / Я. А. Мангилева, А. Л. Лысенко, А. С. Шмелева [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 1. С. 8–20.

Literature review

Salivary Markers of Endometriosis

**Yana A. Mangileva, Alysa L. Lysenko, Anastasia S. Shmeleva,
Larisa G. Polushina, Elena V. Kudryavtseva**

^{1–5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ State Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ yanaamangileva@mail.ru

Abstract. *Introduction.* Endometriosis is an inflammatory disease characterized by the manifestation of endometrial-like tissue outside the endometrium and myometrium. Modern researchers are actively searching for highly informative markers for non-invasive diagnostics. The detection of biomarkers in the biological fluids of patients, in particular in saliva, can become a convenient, fast and safe tool for non-invasive diagnosis of endometriosis. *The purpose* of this literature review was: based on the data of scientific literature to evaluate the possibility of using salivary markers in the diagnosis of endometriosis. *Materials and methods.* A search of scientific literature was conducted and a descriptive review was performed. When searching for articles, PubMed, ResearchGate, eLibrary.Ru resources were used using combinations of keywords: endometriosis, saliva, biomarker, microRNA, interleukins. Duplicate sources have been excluded. Attention was mainly paid to the works for the period 2017–2023, but some earlier sources were also used. *Results and their discussion.* microRNAs have become promising candidates as biomarkers of endometriosis. microRNA analysis was performed in saliva samples. 34 microRNAs associated with infertility in endometriosis were identified. Cortisol has become a promising biomarker of endometriosis in saliva. Increased cortisol in endometriosis may be associated with chronic stress. The concentration of detectable levels of inflammatory markers in saliva is relatively high, sometimes higher than the concentration found in blood. Three cytokines in saliva — IL-6, TNF- α and macrophage inflammatory protein (MIF) — showed a correlation with their amount observed in the blood. *Conclusion.* The results of scientific research confirm the possibility in the future to use some non-invasive salivary markers in the diagnosis of endometriosis, in particular microRNA, cortisol levels, and cytokine levels.

Keywords: endometriosis, saliva, biomarker, microRNA, interleukins

For citation: Mangileva YA, Lysenko AL, Shmeleva AS, Polushina LG, Kudryavtseva EV. Salivary markers of endometriosis. *Bulletin of USMU*. 2023;(1):8–20. (In Russ.)

Введение. Эндометриоз — это воспалительное заболевание, характеризующееся проявлением ткани, подобной эндометрию, вне эндометрия и миометрия. По оценкам экспертов, это заболевание поражает около 190 млн женщин во всем мире [1, 2]. Эндометриоз является гетерогенным заболеванием с плохо изученным естественным течением. При этом он представляет собой значительное экономическое бремя для системы здравоохранения, связанное не только с прямыми, но и с косвенными затратами, например с пропусками больными в школе и на работе [3–5].

До сих пор имеется ряд проблем со своевременной диагностикой эндометриоза, поскольку симптомы неспецифичны, а клиническое обследование часто приводит к ошибочному диагнозу [6]. Дополнительные исследования, в частности неинвазивные биомаркеры, не позволяют с достаточной точностью диагностировать раннюю стадию эндометриоза и имеют ограниченное значение для тяжелых форм [7].

Ранее эталонным методом диагностики эндометриоза была лапароскопия с гистологическим подтверждением. Сегодня предпочтение в диагностике отдается визуализирующим методам, таким как трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ-УЗИ) и магниторезонансная томография (МРТ) [2]. Однако ТВ-УЗИ является субъективным методом, точность которого зависит как от квалификации оператора, так и от класса аппарата. Диагностическая эффективность МРТ также достаточно высока, но широкое применение такого метода невозможно по причине высокой стоимости и ограниченной доступности. Кроме того, эти методы не позволяют диагностировать поверхностные перитонеальные эктопические поражения [8, 9].

В связи с этим современными исследователями активно ведется поиск высокоинформативных маркеров для неинвазивной диагностики. Обнаружение биомаркеров в биологических жидкостях пациенток, в частности в слюне, может стать удобным, быстрым и безопасным инструментом неинвазивной диагностики эндометриоза, а также объективным методом оценки эффективности лечения.

Цель проведения литературного обзора — на основании данных научной литературы оценить возможность использования слюварных маркеров в диагностике эндометриоза.

Материалы и методы. Проведен поиск научной литературы и выполнен описательный обзор. При поиске статей использовались ресурсы PubMed, ResearchGate, eLibrary.Ru с использованием различных комбинаций следующих ключевых слов: эндометриоз, слюна, биомаркер, микроРНК, интерлейкины (*англ.* endometriosis, saliva, biomarker, miRNA, interleukins). Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно уделялось внимание работам за период 2017–2023 гг., но также использовались отдельные более ранние источники.

Результаты и их обсуждение. МикроРНК. Слюна становится все более привлекательной биологической жидкостью организма для поиска биомаркеров заболеваний, поскольку является клинически информативной. По мере усовершенствования лабораторных методов и оборудования стало доступно изучение различных компонентов ротовой жидкости. Охарактеризованы ее физико-химические и биохимические параметры, определены их референтные величины для разных возрастных групп, условия пробоподготовки для исследования [10]. Установлено, что в ротовой жидкости содержится широкий спектр белков и пептидов, нуклеиновых кислот, а также электролиты, ферменты, гормоны, другие регуляторы, которые поступают из локальных и системных источников. Это делает возможным использование ее в качестве биологической среды для оценки физиологических процессов и патологических состояний не только в ротовой полости, но и в организме [10–12]. Слюна имеет преимущества перед плазмой и сывороткой крови в качестве источника биомаркеров, поскольку ее сбор осуществляется простым, минимально инвазивным и безопасным способом, требует более низкой классификации биобезопасности по сравнению с кровью, и является экономически эффективным, так как медицинский персонал и специальное оборудование не являются необходимым условием. Сбор слюны, в отличие от венепункции, удобен и безболезненен. Образцы могут быть собраны быстро, могут быть получены в различных условиях, а также могут быть собраны самостоятельно пациентом или одновременно у нескольких пациентов. Взятие проб слюны можно повторять необходимое количество раз, что потенциально улучшает диагностику. Слюна имеет более простые условия хранения и транспортировки, благодаря жидкому состоянию (в отличие от цельной крови, которая подвержена процессам свертываемости). Все эти преимущества делают реальным ее использование в экспресс-лабораториях различного назначения [13, 14].

В соответствии с определением рабочей группы по определениям биомаркеров Национального института здравоохранения США, биомаркер — это характеристика, которую можно объективно измерить и оценить как показатель нормальных биологических или патогенных процессов или как показатель фармакологического ответа на терапевтические вмешательства [15]. В качестве скрининговых и сортировочных тестов для диагностики эндометриоза предложено множество диагностических биомаркеров, но ни один из них не обладает достаточной точностью [16, 17].

В течение последнего десятилетия исследованы новые диагностические инструменты для раннего выявления этого изнурительного заболевания. Среди них многообещающим вариантом становится анализ микроРНК [18, 19]. МикроРНК человека представляют собой одноцепочечные высококонсервативные некодирующие РНК, состоящие из 21–25 нуклеотидов [20]. Частичное связывание с их комплементарной матричной РНК (мРНК) может

регулировать деградацию и трансляцию генов. Подсчитано, что около 60 % генов регулируются микроРНК. С биологической точки зрения микроРНК в основном транскрибируются с генов в интронных областях кодирующих или некодирующих транскриптов [21]. МикроРНК высвобождаются из клеток в кровотоке с помощью различных носителей, таких как белки-аргонавты, нуклеофосмин 1, липопротеины высокой плотности или внеклеточные везикулы (экзосомы), которые придают значительную устойчивость к эндонуклеазам [21, 22]. Далее микроРНК можно обнаружить в жидкостях человека.

Предыдущие исследования продемонстрировали, что анализ экспрессии микроРНК в слюне может, например, помочь дифференцировать болезнь Крона и язвенный колит, имеет значение при раке головы и шеи, поджелудочно-желчных путей и рака полости рта [23–28]. Важно, что микроРНК проявляют замечательную стабильность в тяжелых условиях, таких как, например, длительное хранение [29].

МикроРНК стали перспективными кандидатами на то, чтобы стать биомаркерами эндометриоза, на основании их функции важных эпигенетических регуляторов генов и сигнальных путей, связанных с развитием и выживанием эндометриозных поражений [30]. Корреляция циркулирующих микроРНК с измененными воспалительными сигналами, наблюдаемыми у пациентов с эндометриозом, повысила вероятность того, что микроРНК могут служить специфическими диагностическими биомаркерами искомого заболевания [31, 32]. В частности, Немальян и соавторы (*англ.* Nematian et al.) показали, что циркулирующие микроРНК 125b-5p и Let-7b-5p функционируют как регуляторы продукции воспалительных цитокинов макрофагами у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой [32]. В специфических условиях эндометриоза несколько авторов оценило актуальность оценки микроРНК в сыворотке, но результаты расходятся из-за методологических проблем [23, 24].

Чен и соавторы (*англ.* Chen et al.) продемонстрировали, что слюна не подвержена коагуляции, которая могла бы индуцировать высвобождение микроРНК. Это особенно важно, т. к. многие исследования по оценке экспрессии микроРНК при эндометриозе проводились на сыворотке. Магед и соавторы (*англ.* Maged et al.) показали, что микроРНК-122 и микроРНК-199 а в сыворотке для диагностики статуса заболевания у женщин имеют чувствительность 95,6 % и 100,0 % и специфичность 91,4 % и 100 % соответственно. Таким образом, эти микроРНК являются предполагаемыми сывороточными биомаркерами эндометриоза. Ченг и соавторы (*англ.* Cheng et al.) впервые разработали методику стабилизации слюны и обработки анализа РНК. Средний диапазон содержания РНК в телесных жидкостях составляет от 0,01 мг/л в моче до 11,2 мг/л в слюне. Кроме того, кровь, лейкоциты и слюна имеют более низкие стандартные отклонения содержания РНК (<50 % в среднем)

по сравнению с сывороткой и мочой. Более 90 % микроРНК в слюне являются общими с кровью, лейкоцитами и плазмой [33, 34].

Бендифалах и соавторы (*англ.* S. Bendifalah et al.) в своей работе провели анализ микроРНК в образцах слюны для неинвазивной диагностики эндометриоза. В первой части исследования проводилась идентификация биомаркера в слюне на основе полногеномного профилирования экспрессии микроРНК с помощью секвенирования нового поколения (*англ.* Next Generation Sequencing, NGS). Второй этап состоял в разработке диагностической модели экспрессии микроРНК в слюне для неинвазивной диагностики эндометриоза на основе алгоритма Random Forest. В результате этого анализа был выбран набор из 109 тщательно протестированных микроРНК, из них 97,3 % всех микроРНК, выявляемых в слюне, обладают гомогенной стабильностью. Данная модель набора микроРНК обеспечивает чувствительность и специфичность в 96,7 % и 100 % соответственно. Среди 109 исследуемых микроРНК 29 (27 %) связаны с основными сигнальными путями эндометриоза (PI3K/Akt — внутриклеточный сигнальный путь, состоящий из фосфоинозитид-3-киназы, киназы АКТ; PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN; Wnt/ β -catenin — катениновый путь; HIF1 α /NF κ B — факторы, индуцируемые гипоксией; YAP/TAZ — транскрипционные коактиваторы; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста), что также важно для дифференциальной диагностики с другими доброкачественными и злокачественными заболеваниями [35].

В 2021 г. Даби и соавторы (*англ.* Y. Dabi et al.) провели аналогичное исследование и установили способ диагностики бесплодия у больных эндометриозом на основе анализа микроРНК слюны. В ходе работы выявлено 34 микроРНК, связанных с бесплодием при эндометриозе [36]. Перрикос и соавторы (*англ.* Perricos et al.) в своем исследовании проанализировали экспрессию микроРНК в слюне у 17 женщин с эндометриозом и 17 женщин без него с использованием специального мультиплексного анализа слюнной микроРНК FireFly, включающего 28 микроРНК человека, 25 из которых, как было ранее обнаружено, по-разному экспрессируются в плазме, сыворотке и (или) крови женщин с эндометриозом по сравнению с контролем. Авторы обнаружили корреляцию между повышенной экспрессией has-mir-135a в слюне и эндометриозом независимо от стадии заболевания и фазы менструального цикла. В представленной работе подчеркиваются преимущества исследования образцов слюны, по сравнению с периферической кровью, из-за стабильности молекул микроРНК в слюне за счет образования экзосом [29, 37, 38].

Другим многообещающим биомаркером эндометриоза в слюне стал кортизол. Предполагается, что повышение кортизола при эндометриозе может быть связано с хроническим стрессом. Клинические данные показывают, что пациентки с эндометриозом сообщают о более высоком уровне

воспринимаемого стресса, тревоги, депрессии, чем здоровые женщины [39, 40]. Экспериментальные исследования показали, что воздействие повторяющегося и чрезмерного стресса ускоряет развитие и увеличивает тяжесть эндометриоза у крыс [41, 42]. Длительный и интенсивный стрессовый стимул может нарушить гипоталамо-гипофизарную-надпочечниковую ось и изменить нормальный паттерн высвобождения кортизола [43]. Необходимо учитывать, что нормальное высвобождение этого глюкокортикоида подчиняется циркадным и ультрадианным пульсирующим ритмам с широким изменением частоты и амплитуды пульса и может зависеть от внешних факторов. Такая изменчивость затрудняет долгосрочный анализ концентрации кортизола и дифференциацию между острым и хроническим стрессом с использованием образцов плазмы, мочи или слюны. Некоторые авторы полагают, что предпочтительной является оценка концентрации кортизола в волосах кожи головы, которая обеспечивает средний показатель уровня свободного кортизола за длительный период времени и, следовательно, представляется более подходящей для измерения хронического стресса [44].

Оценка кортизола слюны тоже может дать значимый результат. Куинонес и соавторы (*англ.* Quinones et al.) проводили исследование образцов слюны с определением уровня кортизола у 31 пациентки с эндометриозом и 36 здоровых женщин. Уровни кортизола определяли дважды для контроля циркадных колебаний уровня этого гормона. Установлены существенные различия в среднем уровне кортизола между пациентками с эндометриозом и контрольной группой. Уровень кортизола в слюне у пациенток с эндометриозом в среднем составил 1,764 нмоль/л, что существенно ниже, чем у контрольной группы — 3,035 нмоль/л. При этом уровни кортизола существенно не отличались у женщин с эндометриозом, получавших и не получавших гормональную терапию. Также при эндометриозе была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем кортизола слюны и наличием бесплодия и диспареунии. Полученные результаты исследователи связывают с нарушением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у женщин с эндометриозом [45]. В работе Петреллуцци и соавторы (*англ.* Petrelluzzi et al.) также в качестве потенциального биомаркера эндометриоза в слюне изучали кортизол, измеренный в трех образцах, собранных с интервалом в 8 часов. Более низкие уровни кортизола в слюне наблюдались во всех трех собранных образцах у женщин с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой, и это не зависело от интенсивности боли и показателей психического здоровья. Авторы пришли к выводу, что у женщин с эндометриозом и хронической тазовой болью отмечаются низкие концентрации кортизола в слюне [46].

Точно установлено, что воспалительные процессы играют важную роль в развитии эндометриоза [7, 47]. Оценка воспаления в слюне становится все

более популярной в научных исследованиях. Концентрация обнаруживаемых уровней маркеров воспаления в слюне достаточно высока для определения их уровня, иногда выше, чем концентрация, обнаруженная в крови, что подчеркивает уникальную полезность слюны для оценки маркеров воспаления [10, 11]. Цитокины представляют собой небольшие клеточные сигнальные белки, которые играют роль в воспалении и секретируются в ответ на инфекцию или повреждение либо с преимущественным провоспалительным (например, ФНО- α , ИЛ-1 β), либо противовоспалительным (например, ИЛ-4, ИЛ-10) ответом. Распространенные маркеры воспаления, измеряемые в слюне, включают в себя цитокины, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли (ФНО- α) или белки острой фазы, например, С-реактивный белок (СРБ) [12]. Роль маркеров воспаления в патогенезе эндометриоза хорошо охарактеризована [47, 48]. Некоторые цитокины (например, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α) продуцируются локально во рту, а также проникают в слюну из различных источников, включая слюнные железы, десневые складки, трансудат слизистой оболочки полости рта и слизь из полости носа [13].

Одно из исследований, сравнивающих концентрацию биомаркеров в крови и слюне, показало, что из 27 цитокинов, проанализированных в крови и слюне (собранных методом пассивного выделения слюны), три цитокина обнаружены в слюне ИЛ-6, ФНО- α и воспалительный белок макрофагов (MIF) показали корреляцию с их количеством, наблюдаемым в крови [14]. Оценка маркеров воспаления давно используется при различных воспалительных заболеваниях, таких как пародонтит, язвенный колит, болезнь Крона и других воспалительных заболеваниях кишечника, бронхиальной астме и иных патологиях, что дает надежду на использование этих тестов в качестве неинвазивной диагностики эндометриоза. Однако пока таких данных относительно эндометриоза нет.

Заключение. Результаты научного поиска подтверждают возможность использования микроРНК для диагностики эндометриоза. При этом исследователи подчеркивают преимущества использования именно слюны, т. к. слюна не подвержена коагуляции, и микроРНК в ней проявляет значительную стабильность даже при длительном хранении. В то же время анализ микроРНК требует наличия специального дорогостоящего оборудования, что затрудняет его внедрение в клиническую практику. Вопрос применения уровня кортизола в слюне в качестве биомаркера эндометриоза остается открытым, необходимы дальнейшие исследования. Учитывая имеющиеся данные о маркерах воспаления в различных биологических жидкостях при эндометриозе, можно считать перспективным направлением для будущих исследований изучение уровня цитокинов в слюне.

Список источников

1. Эндометриоз: клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/259_1 (дата обращения: 23.03.2023).
2. ESHRE guideline: endometriosis / C. M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo [et al.] // *Hum Reprod Open*. 2022. Vol. 2022, Iss. 2. P. hoac009. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
3. Impact of Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs / E. Surrey, A. M. Soliman, H. Trenz [et al.] // *Adv Ther*. 2020. Vol. 37. P. 1087–1099. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01215-x>.
4. The Effect of Endometriosis Symptoms on Absenteeism and Presenteeism in the Workplace and at Home / A. M. Soliman, K. S. Coyne, K. S. Gries [et al.] // *J Manag Care Spec Pharm*. 2017. Vol. 23. Iss. 7. P. 745–754. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.7.745>.
5. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review / S. A. Missmer, F. F. Tu, S. K. Agarwal // *Int J Gen Med*. 2021. Vol. 14. P. 9–25. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>.
6. Barriers and facilitators to the timely diagnosis of endometriosis in primary care in the Netherlands / M. van der Zanden, D. A. M. Teunissen, I. W. van der Woord // *Fam Pract*. 2020. Vol. 37, Iss. 1. P. 131–136. DOI: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz041>.
7. Zondervan K. T., Becker C. M., Missmer S. A. Endometriosis // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. P. 1244–1256. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810764>.
8. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings / F. Lorusso, M. Scioscia, D. Rubini [et al.] // *Insights Imaging*. 2021. Vol. 12. P. 105. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01054-x>.
9. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis / A. Baușic, C. Coroleucă, C. Coroleucă [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071767>.
10. The short-term reliability and long-term stability of salivary immune markers / G. S. Shields, G. M. Slavich, G. Perlman [et al.] // *Brain Behav Immun*. 2019. Vol. 81. P. 650–654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.007>.
11. Szabo Y. Z., Slavish D. C. Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 124. P. 105069. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105069>.
12. Gingival Crevicular Fluid: An Overview / K. C. Subbarao, G. S. Nattuthurai, S. K. Sundararajan [et al.] // *J Pharm Bioallied Sci*. 2019. Vol. 11. P. S135–S139. DOI: https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_56_19.

13. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults / Y. Nam, Y.-Y. Kim, J.-Y. Chang, H.-S. Kho // *Arch Oral Biol.* 2019. Vol. 97. P. 215–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.026>.
14. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults / S. Williamson, C. Munro, R. Pickler [et al.] // *Nurs Res Pract.* 2012. Vol. 2012. P. 246178. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/246178>.
15. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis / V. B. Kraus, B. Burnett, J. Coindreau [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19. P. 515–542. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>.
16. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat, P. M. M. Bossuyt, C. Farquhar [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Vol. 2. P. CD009591. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009591.pub2>.
17. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat, P. M. M. Bossuyt, R. Shaikh [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Vol. 2016. P. CD012179. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
18. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis / A. Vanhie, D. O. D. Peterse [et al.] // *Hum Reprod.* 2019. Vol. 34. P. 1650–1660. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dez116>.
19. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review / S. Agrawal, T. Tapmeier, N. Rahmioglu [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020599>.
20. Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // *Cell.* 2004. Vol. 116. P. 281–297. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5).
21. Hammond S. M. RNAi, microRNAs, and human disease // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006. Vol. 58. P. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0318-2>.
22. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* 2009. Vol. 36. P. 215–233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>.
23. Ghafouri-Fard S., Shoorei H., Taheri M. Role of Non-coding RNAs in the Pathogenesis of Endometriosis // *Front Oncol.* 2020. Vol. 10. P.1370. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01370>.
24. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review / K. Panir, J. E. Schjenken, S. A. Robertson, M. L. Hull // *Hum Reprod Update.* 2018. Vol. 24. P. 497–515. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy014>.
25. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis / F. Santamaria-Martos, I. Benítez, F. Ortega [et al.] // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. P. 13456. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49940-1>.

26. A Novel Saliva-Based miRNA Signature for Colorectal Cancer Diagnosis / Ó. Rapado-González, B. Majem, A. Álvarez-Castro [et al.] // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8122029>.
27. Kang J.-W., Eun Y.-G., Lee Y.-C. Diagnostic Value of Salivary miRNA in Head and Neck Squamous Cell Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22137026>.
28. Salivary MicroRNA for Diagnosis of Cancer and Systemic Diseases: A Systematic Review / G. Setti, M. E. Pezzi, M. V. Viani [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21030907>.
29. Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis: evidence, challenges and strategies. A systematic review / V. U. Monnaka, C. Hernandez, D. Heller, S. Podgaec // *Einstein (Sao Paulo)*. 2021. Vol. 19. P. eRW5704. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021RW5704.
30. Hypoxia-induced microRNA-20a expression increases ERK phosphorylation and angiogenic gene expression in endometriotic stromal cells / S.-C. Lin, C.-C. Wang, M.-H. Wu [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97. P. E1515–E1523. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1450>.
31. Wright K. R., Mitchell B., Santanam N. Redox regulation of microRNAs in endometriosis-associated pain // *Redox Biol*. 2017. Vol. 12. P. 956–966. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.04.037>.
32. Systemic Inflammation Induced by microRNAs: Endometriosis-Derived Alterations in Circulating microRNA 125b-5p and Let-7b-5p Regulate Macrophage Cytokine Production / S. E. Nematian, R. Mamillapalli, T. S. Kadamia [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2018. Vol. 103. P. 64–74. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01199>.
33. miRNA Expression Profile of Saliva in Subjects of Yang Deficiency Constitution and Yin Deficiency Constitution / Y. Chen, Y. Wu, H. Yao [et al.] // *Cell Physiol Biochem*. 2018. Vol. 49. P. 2088–2098. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493769>.
34. Diversity and signature of small RNA in different bodily fluids using next generation sequencing / M. El-Mogy, B. Lam, T. A. Haj-Ahmad [et al.] // *BMC Genomics*. 2018. Vol. 19. P. 408. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4785-8>.
35. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis / S. Bendifallah, S. Suisse, A. Puchar [et al.] // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>.
36. Endometriosis-associated infertility diagnosis based on saliva microRNA signatures / Y. Dabi, S. Suisse, A. Puchar [et al.] // *Reprod Biomed Online*. 2023. Vol. 46. P. 138–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.09.019>.
37. Total Extracellular Small RNA Profiles from Plasma, Saliva, and Urine of Healthy Subjects / A. Yeri, A. Courtright, R. Reiman [et al.] // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 44061. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44061>.

38. Hsa-mir-135a Shows Potential as A Putative Diagnostic Biomarker in Saliva and Plasma for Endometriosis / A. Perricos, K. Proestling, H. Husslein [et al.] // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12081144>.
39. Behavioral, cognitive, and emotional coping strategies of women with endometriosis: a critical narrative review / C. Zarbo, A. Brugnera, L. Frigerio [et al.] // *Arch Womens Ment Health*. 2018. Vol. 21. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0779-9>.
40. Patients with endometriosis using positive coping strategies have less depression, stress and pelvic pain / L. Donatti, D. G. Ramos, M. de P. Andres [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. 2017. Vol. 15. P. 65–70. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017AO3911>.
41. Stress exacerbates endometriosis manifestations and inflammatory parameters in an animal model / M. Cuevas, I. Flores, K. J. Thompson [et al.] // *Reprod Sci*. 2012. Vol. 19. P. 851–862. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719112438443>.
42. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression / M. Cuevas, M. L. Cruz, A. E. Ramirez [et al.] // *Reprod Sci*. 2018. Vol. 25. P. 347–357. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719117737846>.
43. Is Stress a Cause or a Consequence of Endometriosis? / F. M. Reis, L. M. Coutinho, S. Vannuccini [et al.] // *Reprod Sci*. 2020. Vol. 27. P. 39–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00053-0>.
44. Hair cortisol and the relationship with chronic pain and quality of life in endometriosis patients / M. van Aken, J. Oosterman, T. van Rijn [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 89. P. 216–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.001>.
45. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis / M. Quiñones, R. Urrutia, A. Torres-Reverón [et al.] // *J Reprod Biol Health*. 2015. Vol. 3. DOI: <https://doi.org/10.7243/2054-0841-3-2>.
46. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain / K. F. S. Petrelluzzi, M. C. Garcia, C. A. Petta [et al.] // *Stress*. 2008. Vol. 11. P. 390–397. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890701840610>.
47. Эндометриоз: вопросы патогенеза / Е. В. Кудрявцева, Т. А. Обоскалова, А. В. Воронцова, А. В. Чижова // *Вестник Уральской Медицинской Академической Науки*. 2021. Т. 18. С. 239–252. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.
48. Значение состава перитонеальной жидкости в генезе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников / Я. А. Мангилева, А. В. Чижова, Е. В. Кудрявцева [и др.] // *Вестник Уральской Медицинской Академии*

ческой Науки. 2022. Т. 19. С. 82–94. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94>.

Информация об авторах

Яна Андреевна Мангилева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия); врач акушер-гинеколог, Городская клиническая больница № 14 (Екатеринбург, Россия). E-mail: yanaamangileva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>.

Алиса Леонидовна Лысенко — студент педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: lisenkoalisa2001@bk.ru.

Анастасия Сергеевна Шмелева — студент педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: anasshmeleva@gmail.com.

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: polushina-larisa@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>.

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Information about the authors

Yana A. Mangileva — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia); Obstetrician Gynecologist, State Clinical Hospital No. 14 (Ekaterinburg, Russia). E-mail: yanaamangileva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>.

Alysa L. Lysenko — Student of the Pediatric Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: lisenkoalisa2001@bk.ru.

Anastasia S. Shmeleva — Student of the Pediatric Faculty, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: anasshmeleva@gmail.com.

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Research Officer of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: polushina-larisa@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>.

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.