

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СА-125, HE4 ТА РІВНЯ МЕЗОТЕЛІНУ ЯК ДІАГНОСТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ**О.В. Бакун**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: мезотелін, безпліддя, діагностика, вагітність, ендометріоз, онкомаркер.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 8-13.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.2**E-mail:**bakun.oksana@bsmu.edu.ua,
kurchanko06@gmail.com**Резюме. Вступ.** Застосування СА-125 (cancer antigen) як біомаркера крові при ендометріозі широко вивчено. Однак СА-125 не є специфічним для ендометріозу, оскільки є пухлинним маркером, підвищеним при раку яєчників. Окрім цієї недостатньої специфічності, чутливість до виявлення всіх стадій ендометріозу низька. Тому нами вирішено провести визначення та порівняльний аналіз показників СА-125, HE-4 та рівня мезотеліну в периферичній крові у пацієнтів з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.**Мета дослідження** – дослідити та провести порівняльний аналіз показників СА-125, HE-4 та рівня мезотеліну в периферичній крові і перитонеальній рідині у пацієнтів з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.**Матеріал і методи.** Онкомаркери СА-125, HE-4 та мезотелін визначали в пацієнток з ендометріозом, асоційованим із безпліддям у сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом, асоційованим із безпліддям у кількості 455 осіб. Онкомаркери СА-125, HE-4 визначали в даній групі пацієнток у сироватці крові. Рівень мезотеліну ми визначали у 29 пацієнток у сироватці крові та перитонеальній рідині. Використовували набори Mslp Human ELISA для людини (SunRedBio, Шанхай, Китай, каталожний номер 201-12-1089) з чутливістю 0,135 нг/л і діапазоном аналізу 0,3-40 нг/л.

Результати дослідження. У жінок основної групи частіше виявлявся ендометріоз I та III стадії (37 %). Ендометріоз IV стадії був виявлений лише в 11 % випадків. Ендометріоз II стадії виявлений у 14 % випадків. У жінок основної групи достовірно переважало первинне безпліддя (82 %). Ендометріальні кісти яєчників виявлені у 59 % жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,69 \pm 0,001$ нг/мл), ($p < 0,01$). У 48% пацієнток із ендометріозом I стадії середнє значення онкомаркера СА-125 становить 28,8 Од/мл, у 23% жінок із ендометріозом II стадії – 33,6 Од/мл. Підвищення показників СА-125 вище норми спостерігалось у 25% жінок із III стадією ендометріозу, що становить 60,5% Од/мл. Та всього у 4% жінок із IV стадією показник СА-125 на рівні 58,6 Од/мл. Середнє значення онкомаркера HE-4 у пацієнток із ендометріозом I стадії (46 %) становить 37,2 пмоль/л, із ендометріозом II стадії – 48,6 пмоль/л (20 %), у жінок із ендометріозом III стадії – 56,3 пмоль/л (25 %) і лише у 9 % жінок із IV стадією ендометріозу показник HE-4 становить 52,2 пмоль/л.**Висновки.** 1. У крові жінок основної групи встановлено достовірне підвищення рівня мезотеліну залежно від стадій ендометріозу: прямо пропорційна залежність з прогресуванням захворювання.

2. Відзначається підвищення рівня мезотеліну у пацієнток із I стадією ендометріозу, де ще немає клінічної симптоматики, що вказує на неінвазивний маркер доклінічної діагностики ендометріозу.

3. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл та $0,69 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,01$). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям порівняно із вторинним ($0,67 \pm 0,001$ нг/мл та $0,42 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,001$).

4. Підвищення рівня онкомаркера СА-125 спостерігається у жінок із ендометріозом III стадії, де відзначається виражена клінічна симптоматика,

тому онкомаркер CA-125 не можна вважати неінвазивним маркером ранньої діагностики ендометріозу.

5. Рівень онкомаркера HE-4 залишається в межах референтних значень у жінок з ендометріозом I-IV стадії, що також вказує на недоцільність його як маркера діагностики ендометріозу.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CA125, HE4 INDICATORS AND MESOTHELIN LEVEL AS DIAGNOSTICS FOR ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY

O.V. Bakun

Key words: mesothelin, infertility, diagnosis, pregnancy, endometriosis, tumor marker.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 8-13.

Resume. Introduction. The use of CA-125 (cancer antigen) as a blood biomarker in endometriosis has been widely studied. However, CA-125 is not specific for endometriosis, as it is a tumor marker elevated in ovarian cancer. In addition to this lack of specificity, the sensitivity to detect all stages of endometriosis is low. Therefore, we decided to determine and compare CA-125, HE4 and mesothelin levels in peripheral blood in patients with endometriosis in order to identify a non-invasive diagnostic marker.

The aim of the study. To investigate and conduct a comparative analysis of CA-125, HE4 and mesothelin levels in peripheral blood and peritoneal fluid in patients with endometriosis in order to identify a non-invasive diagnostic marker.

Material and methods. Oncomarkers CA-125, HE4 and mesothelin was determined in patients with endometriosis associated with infertility in blood serum and peritoneal fluid. The main group consisted of women with endometriosis associated with infertility in the number of 455 people. Oncomarkers CA-125, HE-4 were determined in this group of patients in blood serum. We determined the level of mesothelin in blood serum and peritoneal fluid in 29 patients. Msln Human ELISA kits for humans (SunRedBio, Shanghai, China, number 201-12-1089) with a sensitivity of 0,135 ng/L and an assay range of 0,3-40 ng/L were used.

Research results. Stage I and III endometriosis was more often detected in women of the main group (37%). IV stage endometriosis was found only in 11% of cases. Stage II endometriosis was detected in 14% of cases. Among the women of the main group, primary infertility prevailed reliably (82%). Endometrial ovarian cysts were found in 59% of women with endometriosis associated with infertility. The level of mesothelin in the blood plasma of women of the main group with primary infertility was significantly higher compared to women of the main group with secondary infertility (0,86±0,001 ng/ml vs. 0,69±0,001 ng/ml), ($p<0,01$). In 48% of patients with stage I endometriosis, the average value of the tumor marker CA-125 is 28,8 Units/ml, in 23% of women with stage II endometriosis – 33,6 Units/ml. An increase in CA-125 indicators above the norm was observed in 25% of women with stage III endometriosis, which is 60,5% U/ml. And only 4% of women with IV stage have CA-125 at the level of 58,6 Units/ml. The average value of the tumor marker HE4 in patients with stage I endometriosis (46%) is 37,2 pmol/l, with stage II endometriosis – 48,6 pmol/l (20%), in women with stage III endometriosis – 56,3 pmol/l (25%) and only 9% of women with stage IV endometriosis have an HE-4 indicator of 52,2 pmol/l.

Conclusions. 1. In the blood of women of the main group, a reliable increase in the level of mesothelin was established, depending on the stages of endometriosis: dependence is directly proportional to the progression of the disease. 2. An increase in the level of mesothelin is noted in patients with stage I endometriosis who do not yet have clinical symptoms, which indicates a non-invasive marker of preclinical diagnosis of endometriosis. 3. The level of mesothelin in the blood plasma of women of the main group with primary infertility was significantly higher compared to women of the main group with secondary infertility (0,86±0,001 ng/ml and 0,69±0,001 ng/ml) ($p<0,01$). A significantly higher level of mesothelin in peritoneal fluid was noted in women of the main group with primary infertility compared to secondary infertility (0,67±0,001 ng/ml and 0,42±0,001 ng/ml) ($p<0,001$).

4. An increase in the level of the tumor marker CA-125 is observed in women with stage III endometriosis, where pronounced clinical symptoms are noted, therefore,

Оригінальні дослідження

the tumor marker CA-125 cannot be considered a non-invasive marker for early diagnosis of endometriosis.

5. The level of the tumor marker HE-4 remains within the reference values in women with stage I-IV endometriosis, which also indicates its impracticality as a marker for the diagnosis of endometriosis.

Вступ. За статистикою, ендометріоз уражає понад 10% жінок репродуктивного віку, що складає близько 176 млн. жінок у всьому світі [1]. Розповсюдженість ендометріозу у пацієток із безпліддям оцінюється за даними різних досліджень від 25 до 40 % [2]. Дане захворювання часто призводить не лише до структурних та функціональних змін у репродуктивній системі, спричиняючи безпліддя (35-40 %), також значно погіршує фізичне здоров'я в цілому, працездатність та може впливати на психоемоційний стан жінок [3]. Патогенез та механізми, що призводять до розвитку безпліддя, продовжують вивчатися у всьому світі, оскільки патогенетичні механізми, які призводять до розвитку безпліддя при ендометріозі, можуть стати причиною невдалих спроб у програмах ДРТ [4].

Патофізіологічно ендометріоз є хронічним асептичним запальним станом, який часто корелює із зниженням фертильності [5]. Відновлення репродуктивної функції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям представляє серйозну проблему для гінекологів. Пов'язано це з багатофакторним та багатогранним впливом ендометріозу на фертильність. Останнім часом діагностика захворювання залишається важливим фокус-об'єктом у практиці, оскільки ендометріоз часто називають «пропущеною хворобою», а середній час між початком болю та встановленням діагнозу, до прикладу, в Сполученому Королівстві Великої Британії становить 8 років та 12 років – у Сполучених Штатах Америки.

Золотим стандартом для діагностики ендометріозу залишається пряма візуалізація уражень при операції, переважно в поєднанні з гістологічним підтвердженням ендометріюїдної тканини [2, 4]. Хірургічна діагностика має численні недоліки та ризики, притаманні всім хірургічним процедурам із можливими ускладненнями [3]. Хірургічна тактика сприяє середній затримці діагностики, приблизно складає 8-12 років від появи симптомів до заключного діагнозу [5]. Ця затримка діагностики частково пов'язана з лікуванням болю пероральними комбінованими контрацептивами (КОК) та нестероїдними протизапальними препаратами, а також небажанням жінок протистояти болю через страх перед діагнозом раку [3], а також через думку, що дисменорея це «нормальна» подія [2, 4]. У зв'язку з цим, питання своєчасної діагностики залишається актуальним і потребує вирішення.

Мета дослідження. Дослідити та провести порівняльний аналіз показників CA125, HE4 та рівня мезотеліну в периферичній крові і перитонеальній рідині у пацієток з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.

Матеріал і методи.

Онкомаркери CA-125, HE-4 та мезотелін визначали в пацієток з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом асоційованим із безпліддям, у кількості 455 осіб. Онкомаркери CA-125, HE-4 визначали в даній групі пацієток у сироватці крові. Рівень мезотеліну ми визначали у 29 пацієток у сироватці крові та перитонеальній рідині. Використовували набори Msln Human ELISA для людини (SunRedBio, Шанхай, Китай, каталожний номер 201-12-1089) з чутливістю 0,135 нг/л і діапазоном аналізу 0,3-40 нг/л.

Мезотелін визначали в жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, у кількості 29 осіб. Контрольну групу склали 11 здорових жінок, у яких в анамнезі трубний фактор безпліддя. Рівень мезотеліну ми визначали у даній групі пацієток у сироватці крові.

Фази циклу розраховували на основі дат попередніх менструацій і середньої тривалості менструального циклу. Кожна пацієтка була оцінена на основі переглянутої класифікації ендометріозу Американського товариства фертильності разом із гістологічним дослідженням біоптатів.

Пацієнти не споживали їжу від 6 до 12 годин перед операцією. Перед процедурою та перед індукцією анестезії зразки крові збирали в пробірки на 10 мл, щоб оцінити рівні мезотеліну у плазмі. Перитонеальну рідину аспірували голкою Вереша під прямим візуальним контролем на початку лапароскопії. Збір біологічного матеріалу не вплинув на лікування пацієнтів і був завершений відповідно до Гельсінкської декларації. Аспіровану перитонеальну рідину центрифугували при 1000 протягом 10 хвилин при 4° С. Супернатант переносили у свіжу пробірку на 10 мл. Проміжок часу між збором зразків (як перитонеальної рідини, так і плазми) та обробкою становив менше 45 хвилин. Зразки крові центрифугували при 2500 протягом 10 хвилин при 4° С. Усі зразки зберігали при -80° С. Для оцінки рівнів мезотеліну у зразках плазми та перитонеальної рідини було проведено імуноферментний аналіз із подвійними антитілами (ELISA).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами лапароскопічного обстеження хворі були віднесені до відповідної підгрупи ендометріозу (I-IV). Пізніше ми також розділили пацієнтів з ендометріозом на дві окремі групи через подібність активності захворювання між стадіями в групах: (1) ендометріоз I або II ступеня та (2) ендометріоз III або IV ступеня.

Як видно з табл. 1, рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,69 \pm 0,001$ нг/мл), ($p < 0,01$). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям порівняно із вторинним ($0,67 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,42 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,01$). У жінок контрольної групи рівень мезотеліну в перитонеальній рідині не визначався.

Таблиця 2 показує результати рівня мезотеліну пацієнток на різних стадіях ендометріозу та жінок контрольної групи.

Спостерігався статистично значуще вищий порівняно з контрольною групою середній рівень концентрації мезотеліну у плазмі в жінок основної групи як у групі в цілому, так і в підгрупах за стадіями ендометріозу та типом безпліддя. Також спостерігався достовірно вищий рівень концентрації мезотеліну у плазмі та в перитонеальній рідині в жінок основної групи з ендометріозом III та IV стадій порівняно з жінками основної групи з ендометріозом I та II стадій, а також у жінок основної групи з первинним безпліддям порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям.

Спостерігався вірогідно вищий середній рівень концентрації мезотеліну у плазмі крові ($1,5 \pm 0,002$ та $0,49 \pm 0,001$ нг/мл) у пацієнток на стадії III та IV

порівняно з пацієнтками контрольної групи ($p < 0,001$). Показано вірогідно вищий рівень мезотеліну у плазмі крові пацієнток з III та IV стадією ендометріозу порівняно з пацієнтками I та II стадії ($1,5 \pm 0,002$ нг/мл та $0,86 \pm 0,003$ нг/мл) ($p < 0,001$). Відзначалось вірогідно вищий рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з I та II стадією ендометріозу порівняно з пацієнтками контрольної групи ($0,86 \pm 0,003$ нг/мл та $0,49 \pm 0,001$ нг/мл). Аналізуючи показники мезотеліну основної групи в перитонеальній рідині, відзначається кореляція зі стадіями захворювання. Відзначено вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом III та IV стадії порівняно із I та II стадією захворювання ($0,97 \pm 0,003$ нг/мл та $0,62 \pm 0,001$ нг/мл).

У жінок контрольної групи рівень мезотеліну в перитонеальній рідині не визначався.

Рівні онкомаркерів СА-125 та HE4 у жінок основної групи наведено у таблиці 3.

Як видно із таблиці 3, у 48% пацієнток із ендометріозом I стадії середнє значення онкомаркера СА-125 становить 28,8 Од/мл, у 23% жінок із ендометріозом II стадії – 33,6 Од/мл. Підвищення показників СА-125 вище норми спостерігалось у 25% жінок із III стадією ендометріозу, що становить 60,5% Од/мл. Та всього у 4% жінок із IV стадією показник СА-125 на рівні 58,6 Од/мл. Середнє значення онкомаркера HE-4 у пацієнток із ендометріозом I стадії

Таблиця 1

Порівняння рівнів мезотеліну в плазмі та перитонеальній рідині залежно від виду безпліддя (M±m)

	Концентрації мезотеліну у плазмі (нг/мл)	p	Концентрації мезотеліну в перитонеальній рідині (нг/мл)	p
Основна група (n=29)	$0,73 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$	$0,55 \pm 0,001$	-
Контрольна група (n=11)	$0,49 \pm 0,001$	-	-	-
Пацієнти основної групи з первинним безпліддям (n=24)	$0,86 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$0,67 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$
Пацієнти основної групи з вторинним безпліддям (n=5)	$0,69 \pm 0,001$	-	$0,42 \pm 0,001$	-

Примітки:

1. p1 – порівняно з контрольною групою
2. p2 – порівняно з пацієнтками основної групи з вторинним безпліддям

Таблиця 2

Порівняння рівнів мезотеліну в плазмі та перитонеальній рідині залежно від стадії ендометріозу (M±m)

	Концентрації мезотеліну у плазмі (нг/мл)	p	Концентрації мезотеліну в перитонеальній рідині (нг/мл)	p
Основна група (n=29)	$0,73 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$	$0,55 \pm 0,001$	-
Контрольна група (n=11)	$0,49 \pm 0,001$	-	-	-
Пацієнтки основної групи з ендометріозом I та II стадій (n=15)	$0,86 \pm 0,003$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$0,62 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$
Пацієнтки основної групи з ендометріозом III та IV стадій (n=14)	$1,5 \pm 0,002$	-	$0,97 \pm 0,003$	-

Примітки:

1. p1 – порівняно з контрольною групою
2. p2 – порівняно з пацієнтками основної групи з ендометріозом III та IV стадії

Визначення онкомаркерів СА-125 та HE-4 у жінок основної групи

Стадії	Середнє значення СА-125 (Од/мл) Абс./% кількості жінок	Середнє значення HE-4 (пмоль/л) Абс./% кількості жінок
I	28,8 218 (48%)	37,2 99 (46%)
II	33,6 105 (23%)	48,6 42 (20%)
III	60,5 113 (25%)	56,3 54 (25%)
IV	58,6 19 (4%)	52,2 19 (9%)
Всього:	455 (100%)	214 (100%)

(46 %) становить 37,2 пмоль/л, із ендометріозом II стадії – 48,6 пмоль/л (20 %), у жінок із ендометріозом III стадії – 56,3 пмоль/л (25 %) і лише у 9 % жінок із IV стадією ендометріозу показник HE-4 становить 52,2 пмоль/л.

Застосування СА-125 (cancer antigen) як біомаркера крові при ендометріозі широко вивчено [6]. Однак СА-125 не є специфічним для ендометріозу, оскільки є пухлинним маркером, підвищеним при раку яєчників [7]. Окрім цієї недостатньої специфічності, чутливість до виявлення всіх стадій ендометріозу низька [8, 9]. На сьогодні в багатьох дослідженнях представлено різні панелі біомаркерів [10-12], котрі в сукупності дають вищу чутливість та специфічність до ендометріозу [13]. СА-125 вимірювали одночасно з урорктином [14], цитокінами запалення [15] та іншими компонентами. Показано, що інший пухлинний маркер яєчника, СА-19, підвищений при ендометріозі, але має порівняно нижчу чутливість, ніж СА-125, для виявлення ендометріозу [16]. За даними літератури, у 95–97 % здорових жінок рівень СА-125 не перевищує 35 Од/мл. Високий рівень СА-125 у сироватці крові визначають при ендометріозі, а також при цирозі печінки, гострому панкреатиті, раку шлунка і міомі матки. За даними авторів [17, 18], у 49 % жінок із ендометріозом рівень СА-125 не досягає порогового значення. Тому діагностика ендометріозу за допомогою даного тесту без повного комплексу лабораторно-інструментальних досліджень не правомірна [19, 20]. Мезотелін людини (MSLN) – це глікопротеїн, пов'язаний з клітинною поверхнею в 40 кДа. Після синтезу як попередника 71 кДа і переміщення на клітинні поверхні попередник протеолітично обробляється, а амінокінець 31 кДа видаляється як потенціуючий фактор мегакаріоцитів. Карбоксильний кінець 40 кДа залишається пов'язаним з мембраною як зрілий мезотелін і в цьому ракурсі називається мезотеліном [18]. Мезотелін також взаємодіє з іншими білками, які можуть порушувати зв'язування та функцію антитіл. ERC/Мезотелін синтезується у формі білка попередника, який глікозилюється та розщеплюється на два фрагменти:

C-ERC/мезотелін залишається прикріпленим на поверхні клітин завдяки залишкам глікозилфосфатидилінозитолу (GPI); N-ERC/мезотелін секретується у кровотік. Як видно з нашого дослідження, рівень СА-125 вище референтних значень спостерігається лише у пацієток із ендометріозом III стадії, тому цей маркер не доцільно розглядати як неінвазивну ранню діагностику. Онкомаркер HE4 був в межах норми у жінок із ендометріозом I-IV стадії та не може слугувати як маркер діагностики ендометріозу, у той час як рівень мезотеліну зростає при I стадії ендометріозу у пацієток з відсутніми клінічними симптомами. Єдиною скаргою у таких пацієток є відсутність вагітності.

Висновки.

1. У крові жінок основної групи встановлено достовірне підвищення рівня мезотеліну залежно від стадій ендометріозу: прямо пропорційна залежність з прогресуванням захворювання.

2. Відзначається підвищення рівня мезотеліну у пацієток із I стадією ендометріозу, де ще немає клінічної симптоматики, що вказує на неінвазивний маркер доклінічної діагностики ендометріозу.

3. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям (0,86±0,001 нг/мл та 0,69±0,001 нг/мл) (p<0,01). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям у порівняно із вторинним (0,67±0,001 нг/мл та 0,42±0,001 нг/мл) (p<0,001).

4. Підвищення рівня онкомаркера СА-125 спостерігається у жінок із ендометріозом III стадії, де відзначається виражена клінічна симптоматика, тому онкомаркер СА-125 не можна вважати неінвазивним маркером ранньої діагностики ендометріозу.

5. Рівень онкомаркера HE-4 залишається в межах референтних значень у жінок з ендометріозом I-IV стадії, що також вказує на недоцільність його як маркера діагностики ендометріозу.

References

1. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive

review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(3):e13384. DOI: 10.1111/aji.13384.

2. D'Alterio MN, Saponara S, D'Ancona G, Russo M, Laganà AS, Sorrentino F, et al. Role of surgical treatment in endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):317-32. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04737-7.

3. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract.* 2023;251:154847. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154847.

4. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021;184(11):2807-24. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041.

5. Holdsworth-Carson SJ, Chung J, Machalek DA, Li R, Jun BK, Griffiths MJ, et al. Predicting disease recurrence in patients with endometriosis: an observational study. *BMC Med.* 2024;22(1):320. DOI: 10.1186/s12916-024-03508-7.

6. Starodubtseva N, Chagovets V, Tokareva A, Dumanovskaya M, Kukaev E, Novoselova A, et al. Diagnostic Value of Menstrual Blood Lipidomics in Endometriosis: A Pilot Study. *Biomolecules.* 2024;14(8):899. DOI: 10.3390/biom14080899.

7. Burghaus S, Drazic P, Wölfler M, Mechsner S, Zeppernick M, Meinhold-Heerlein I, et al. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;164(1):305-14. DOI: 10.1002/ijgo.15062.

8. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):1-29. DOI: 10.3390/ijms221910554.

9. Vuković A, Kuna K, Lončar Brzak B, Vučićević Boras V, Šeparović R, Šekerija M, et al. The role of salivary and serum ca125 and routine blood tests in patients with ovarian malignancies. *Acta Clin Croat.* 2021;60(1):55-62. DOI: 10.20471/acc.2021.60.01.08.

10. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045.

11. Wang S, Gaskins AJ, Farland LV, Zhang D, Birmann BM, Rich-Edwards JW, et al. A prospective cohort study of infertility and cancer incidence. *Fertil Steril.* 2023;120(1):134-42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.028.

12. Liu Y, Zhang Z, Yang F, Wang H, Liang S, Wang H, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis†. *Biol Reprod.* 2020;102(6):1153-59. DOI: 10.1093/biolre/ioaa011.

13. Brulport A, Bourdon M, Vaiman D, Drouet C, Pocate-Cheriet K, Bouzid K, et al. An integrated multi-tissue approach for endometriosis candidate biomarkers: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):1-26. DOI: 10.1186/s12958-023-01181-8.

14. Scheck SM, Henry C, Bedford N, Abbott J, Wynn-Williams M, Yazdani A, et al. Non-invasive tests for endometriosis are here; how reliable are they, and what should we do with the results? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2024;64(2):168-70. DOI: 10.1111/ajo.13765.

15. Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, García-Velasco JA, Colli E. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules.* 2023;13(7):1052. DOI: 10.3390/biom13071052.

16. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(19):2346-52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001063.

17. Pils S, Paternostro C, Mayerhoefer ME, Reinthaller A, Feichtinger M. Heavy black tea consumption and elevated CA 19-9 and CA 125 levels. A case report on a patient with ovarian endometriotic cysts. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):478-80. DOI: 10.1080/09513590.2018.1564743.

18. Fujihira H, Takakura D, Matsuda A, Abe M, Miyazaki M, Nakagawa T, et al. Bisecting-GlcNAc on Asn388 is characteristic to ERC/mesothelin expressed on epithelioid mesothelioma cells. *J Biochem.* 2021;170(3):317-26. DOI: 10.1093/jb/mvab044.

19. Guralp O, Kaya B, Tüten N, Kucur M, Malik E, Tüten A. Non-invasive diagnosis of endometriosis and moderate-severe endometriosis with serum CA125, endocan, YKL-40, and copeptin quadruple panel. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):927-32. DOI: 10.1080/01443615.2020.1803245.

20. Oală IE, Mitrănoveci MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(3):312. DOI: 10.3390/diagnostics14030312.

Відомості про автора

Бакун Оксана Валеріанівна – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265.

Information about the author

Bakun Oksana Valerianivna – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265.

Надійшла до редакції 12.10.24

© О.В. Бакун, 2024