

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

©Коллектив авторов

### АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН

*И.В. Менжинская\*, А.Г. Мелкумян, С.В. Павлович, В.Д. Чупрынин, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих*

Национальный медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова,  
117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4; \*эл. почта: i\_menzinskaya@oparina4.ru

Эндометриоз является распространённым эстроген-зависимым хроническим заболеванием женщин репродуктивного возраста, которое ассоциируется с дисрегуляцией иммунного ответа, местным воспалительным процессом и повышенным образованием аутоантител. Целью данного исследования было изучить с применением новых модификаций иммуноферментного анализа профиль аутоантител у женщин с эндометриозом и оценить их диагностическое значение. У женщин с наружным генитальным эндометриозом III-IV стадии ( $n=39$ ) выявлен широкий спектр аутоантител преимущественно класса G, включающий антитела к эндометриальным антигенам (тропомиозину 3, тропомодулину 3), ферменту  $\alpha$ -енолазе, стероидным (эстрадиолу, прогестерону) и гонадотропным гормонам. При этом частота выявления IgG-антител к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе, эстрадиолу и хорионическому гонадотропину человека и их уровни у пациенток с эндометриозом были выше, чем у здоровых женщин ( $n=26$ ) ( $p<0,05$ ). IgG-антитела к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе и эстрадиолу характеризовались более высокой диагностической значимостью для эндометриоза. При комбинации данных антител диагностическая значимость существенно повышалась, значение AUC достигало 0,875 [0,772-0,978] ( $p<0,0001$ ), показатели чувствительности и специфичности составляли 83,3% каждый. Таким образом, аутоантитела к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе и эстрадиолу являются перспективными для включения в панель биомаркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз; неинвазивная диагностика; аутоантитела к тропомиозину 3,  $\alpha$ -енолазе, эстрадиолу

**DOI:** 10.18097/PBMC20206602162

## ВВЕДЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является эстроген-зависимым хроническим заболеванием, которое диагностируется у 5-10% женщин репродуктивного возраста и характеризуется доброкачественным разрастанием функциональной ткани, подобной эндометрию, вне полости матки, что может приводить к хронической тазовой боли, дисменорее, диспареунии и бесплодию [1, 2]. Эндометриозные гетеротопии способны к инфильтративному росту, что вызывает деструкцию окружающих тканей, и имеют тенденцию к метастазированию. Для эндометриоза характерно прогрессирующее, рецидивирующее течение. Этиопатогенез эндометриоза является многофакторным, что обуславливает гетерогенность проявлений заболевания [3, 4]. Развитие заболевания связано с эндокринными изменениями, дисрегуляцией иммунного ответа, нарушением активности NK-клеток, снижением фагоцитоза, повышением экспрессии факторов роста, изменением количества и качества ряда цитокинов, повышением уровня аутоантител в перитонеальной жидкости [2, 5]. Эндометриоз ассоциируется с хроническим местным воспалительным процессом, повышенным образованием аутоантител и имеет сходство с аутоиммунными заболеваниями [2].

“Золотым стандартом” диагностики НГЭ считается лапароскопия, которая позволяет визуализировать очаги эндометриоза и провести гистологическое исследование эктопической

эндометриальной ткани. Такие неинвазивные методы, как ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования имеют ограниченную диагностическую ценность при некоторых формах эндометриоза. В связи с этим диагноз эндометриоза обычно задерживается в среднем на 8-11 лет, что приводит к значительным последствиям из-за прогрессирования заболевания [6].

В настоящее время проводится поиск высокочувствительных и специфических биомаркеров для неинвазивной диагностики начальной стадии эндометриоза, мониторинга прогрессирования заболевания и эффективности лечения. По данным систематического обзора, из оцененных 97 биомаркеров крови только четыре, а именно антиэндометриальные антитела, IL-6, CA 19-9 и CA 125, были ассоциированы с эндометриозом, однако не обладали достаточной точностью [7]. Использование биомаркера CA 125 было недостаточно чувствительным для обнаружения заболевания на ранних стадиях. По результатам предшествующих исследований некоторые аутоантитела к специфическим эндометриальным антигенам (тропомиозину 3, тропомодулину 3), к мембранному белку синтаксину 5, гликопротеину ламинину-1, гликолитическому ферменту  $\alpha$ -енолазе рассматриваются как возможные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза [8-10]. Эти белковые молекулы вовлекаются в процессы миграции, инвазии, адгезии, пролиферации и апоптоза клеток, которые имеют важное значение в развитии эндометриоза.

Целью данного исследования было изучить с применением новых модификаций иммуноферментного анализа (ИФА) профиль аутоантител у женщин с эндометриозом и оценить их диагностическое значение.

## МЕТОДИКА

Исследуемую группу составили женщины с НГЭ III-IV стадии (группа 1,  $n=39$ ), проходившие хирургическое лечение в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова), из них эндометриоз яичников был выявлен у 21 (53,8%), аденомиоз – у 14 (35,9%), миома матки – у 6 (15,4%), бесплодие – у 8 (20,5%) женщин, средний возраст был  $31,5 \pm 4,3$  лет. Лапароскопии ранее подвергались 19 (48,7%) женщин, у 6 (15,4%) была выполнена резекция яичников, у 11 (28,2%) – удаление полипов эндометрия путём выскабливания полости матки. Беременности отмечались у 12 (30,8%) женщин, роды – у 6 (15,4%), внематочные беременности – у 4 (10,3%), неразвивающиеся беременности – у 2 (5,1%), медицинские аборт – у 2 (5,1%). Диагноз эндометриоза был поставлен согласно классификации Американского общества по репродуктивной медицине (rASRM) во время проведения оперативного вмешательства. У 6 (15,4%) женщин отмечены аллергические заболевания, аутоиммунных заболеваний не было выявлено. Включённые в исследование пациентки на протяжении, по крайней мере, 3-х месяцев до оперативного вмешательства не принимали гормональные препараты и оральные контрацептивы, а также противовоспалительные средства. Группу сравнения составили здоровые женщины без эндометриоза (группа 2,  $n=26$ ), средний возраст –  $30,6 \pm 3,7$  лет. Образцы сыворотки крови для исследования были получены у женщин обеих групп в пролиферативную фазу менструального цикла на  $10,2 \pm 3,2$  день цикла.

Антитела к тропомиозину 3 (аТМЗ), тропомодулину 3 (аТМД), синтаксину 5 (аСТ),  $\alpha$ -енолазе (аЕН) определяли в сыворотке крови с помощью модификаций ИФА с использованием соответствующих рекомбинантных белков (“Abcam”, Великобритания), которые иммобилизовали на микропланшеты MaxiSorp (“Thermo Scientific Nunc”, Дания) в концентрации 2-5 мкг/мл в 100 мМ фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (рН 7,4) при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Свободные сайты связывания на полистироле блокировали 1% бычьим сывороточным альбумином (БСА) (масса/объём) в 100 мМ ФСБ при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Конъюгаты моноклональных антител против IgM, IgG человека с пероксидазой хрена (“ХЕМА”, Россия) использовали в рабочих разведениях. Образцы сыворотки крови исследовали в разведении 1:100 в 100 мМ ФСБ, содержащем 0,5% БСА (масса/объём) и 0,05% твин-20 (по объёму). Инкубации с разведенной сывороткой и конъюгатом проводили при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  на шейкере при 200 об./мин

в течение 1 ч. Оптическую плотность (ОП) измеряли на фотометре MULTISKAN EX (“Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co.”, Китай) при длине волны 450/620 нм. Результат считали положительным, если средняя ОП исследуемого образца превышала среднюю ОП контрольных образцов ( $n=20$ ) более чем на два стандартных отклонения (2 $\sigma$ ).

Антитела к гормонам – хорионическому гонадотропину человека (аХГЧ), прогестерону (аПГ) и эстрадиолу (аЭ) – определяли с использованием очищенного препарата ХГЧ, конъюгатов прогестерон 3-(О-карбокси-метил)оксим-БСА и  $\beta$ -эстрадиол 6-(О-карбокси-метил)оксим-БСА (“Sigma-Aldrich”, США) с помощью модификаций ИФА, описанных ранее [11, 12]. Определение антител к кардиолипину (КЛ),  $\beta_2$ -гликопротеину-I ( $\beta_2$ -ГП-I) и IgG-антител к ламинину-1 проводили с использованием иммуноферментных наборов “ORGENTEC Diagnostika” (Германия) и “IBL International” (Германия).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010, MedCalc v. 12 и IBM SPSS Statistics v. 26. Нормальность распределения значений в выборках оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка, теста Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между сравниваемыми группами определяли с использованием U-теста Манна-Уитни, для выявления взаимосвязи между переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Диагностическое значение аутоантител и их комбинации определяли с помощью ROC-анализа и множественного логистического регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с эндометриозом был выявлен широкий спектр аутоантител разной специфичности. С высокой частотой обнаруживались антитела классов М и G к эндометриальному белковому антигену ТМЗ у 17 пациенток (43,6%), ферменту  $\alpha$ -енолазе – у 15 (38,5%) и мембранному белку СТ – у 13 (33,3%), а также к ХГЧ – у 14 (35,9%) и стероидным гормонам ПГ – у 14 (35,9%) и Э – у 14 (35,9%), значимо чаще, чем у здоровых женщин (3,85%-11,5%;  $p < 0,05$ ). Антитела к ТМД выявлялись у 11 пациенток с эндометриозом (28,2%) и у 4 женщин в группе сравнения (15,4%) ( $p = 0,2338$ ). Антифосфолипидные антитела класса М были обнаружены реже, суммарно у 4 (10,3%) пациенток с эндометриозом, и не выявлялись у здоровых женщин. IgG-антитела к ламинину-1 не были найдены в обеих группах.

Профиль антител у пациенток с эндометриозом характеризовался преобладанием IgG-антител; при этом IgG-антитела к ТМЗ, ТМД,  $\alpha$ -енолазе, эстрадиолу и ХГЧ выявлялись значимо чаще, чем у здоровых женщин (табл. 1). Вероятность наличия данных аутоантител при эндометриозе была выше в 4,7-15,6 раза ( $p < 0,05$ ). У пациенток с эндометриозом

# АУТОИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Таблица 1. Частота выявления аутоантител класса G в сыворотке крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и у здоровых женщин

Вид антител	Группа 1, n=39		Группа 2, n=26		$p^1$	OR, 95% CI	$p^2$
	абс. ч.	%	абс. ч.	%			
aTMЗ	15	38,5	1	3,85	0,0016	15,6 [1,9-127,6]	0,0103
aТМД	11	28,2	2	7,7	0,0446	4,7 [0,95-23,4]	0,0579
aEH	15	38,5	2	7,7	0,006	7,5 [1,54-36,42]	0,0124
aCT	6	15,4	2	7,7	0,3585	2,18 [0,41-11,8]	0,364
aXГЧ	13	33,3	1	3,85	0,005	12,5 [1,5-102,8]	0,0188
aЭ	11	28,2	2	7,7	0,0446	9,8 [1,2-81,6]	0,0344
aПГ	9	23,1	2	7,7	0,1076	3,6 [0,7-18,3]	0,122

Примечание: \* – уровень значимости ( $p^1$ ) различий между показателями частоты в двух группах; отношение шансов (OR), 95%-ный доверительный интервал и уровень значимости ( $p^2$ ).

Таблица 2. Уровень аутоантител класса G у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и у здоровых женщин, Me (2,5%; 97,5%)

Вид антител	Группа 1, n=39	Группа 2, n=26	$p$
aTMЗ	0,325 [0,147; 0,957]	0,229 [0,131; 0,522]	0,0062
aТМД	0,246 [0,149; 0,585]	0,208 [0,132; 0,455]	0,0597
aEH	0,248 [0,138; 0,519]	0,160 [0,108; 0,377]	0,0006
aCT	0,236 [0,114; 0,584]	0,205 [0,125; 0,314]	0,1006
aXГЧ	0,278 [0,132; 0,727]	0,222 [0,137; 0,354]	0,0491
aЭ	0,282 [0,199; 0,804]	0,238 [0,174; 0,574]	0,0111
aПГ	0,294 [0,206; 0,635]	0,255 [0,188; 0,614]	0,1145

Примечание: Me – медианное значение уровня антител в единицах ОП, размах значений в пределах от 2,5 до 97,5 процентиля;  $p$  – уровень значимости различий между показателями в двух группах.

IgM-антитела выявлялись реже по сравнению с IgG: к TMЗ – у 4 (10,3%), к XГЧ – у 3 (7,7%), к Э – у 3 (7,7%) ( $p<0,05$ ). При этом частота выявления IgM-антител этой специфичности в исследуемой группе и группе сравнения (0-3,85%) значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

У пациенток с эндометриозом медианный уровень антител к TMЗ,  $\alpha$ -енолазе, XГЧ и эстрадиолу в сыворотке крови был выше уровня аналогичных антител у здоровых женщин ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Полученные данные согласуются с результатами недавнего исследования, выполненного с использованием в ИФА пептидов, соответствующих определенным эпитопам TMЗ и ТМД, которые показали, что антитела к этим пептидам могут служить более эффективными биомаркерами для диагностики эндометриоза I-II стадии по сравнению с доложенными ранее маркерами, такими как СА-125 и СА 19-9 [8]. По-видимому, образованию антител к белкам TMЗ и ТМД, связывающим актин и регулирующим организацию актиновых филаментов, способствует повышенное содержание этих белков в эндометриоидных клетках, так как они определяют цитоскелетную динамику, подвижность и миграцию клеток, их адгезию на эктопических участках, переход к стационарной морфологии, апоптозу и некрозу, представляющие важные механизмы патогенеза эндометриоза. Образованию антител к гликолитическому ферменту  $\alpha$ -енолазе может способствовать повышенная экспрессия этого фермента на поверхности инвазивных

эндометриоидных клеток, что обеспечивает активацию плазмينا, деградацию внеклеточного матрикса и способствует их инвазии [13].

Следует отметить, что повышенное образование антител к стероидным гормонам у больных эндометриозом может быть связано с эндокринными нарушениями, избыточной продукцией эстрогенов, которые секретируются яичниками, образуются в периферической жировой ткани, коже и в самой эндометриоидной ткани [1]. Кроме того, при эндометриозе местно эндометриоидными стромальными клетками в больших количествах продуцируется прогестерон.

Обнаруженное взаимодействие антител с XГЧ может быть обусловлено наличием антител к общим антигенным детерминантам гонадотропинов, включающих кроме XГЧ фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны [12]. Как известно, гонадотропины имеют близкую антигенную структуру, что обусловлено идентичностью  $\alpha$ -субъединиц и высокой гомологией аминокислотной последовательности  $\beta$ -субъединиц XГЧ и ЛГ (85%), XГЧ и ФСГ (36%).

Между уровнями IgG-антител к TMЗ и СТ, а также между уровнями антител к ПГ и Э выявлена сильная прямая корреляционная связь ( $r$  0,74 и 0,89;  $p<0,0001$ ). Прямая корреляционная связь средней силы отмечалась между уровнями IgG-антител к TMЗ и ТМД ( $r=0,47$ ;  $p=0,0025$ ) и между уровнями IgG-антител к XГЧ и СТ ( $r=0,49$ ;  $p=0,0013$ ).

Таблица 3. Диагностическая значимость аутоантител для наружного генитального эндометриоза

Вид антител	Se, %	Sp, %	AUC, 95% CI	p
aTMЗ	66,7	79,2	0,739 [0,592-0,855]	0,001
aEH	70,8	75,0	0,790 [0,648-0,894]	<0,0001
aХГЧ	66,7	66,7	0,715 [0,567-0,836]	0,004
aЭ	66,7	62,5	0,754 [0,609-0,867]	<0,001

Примечание: значения чувствительности (Se), специфичности (Sp), площади под ROC-кривой (AUC) с 95%-ным доверительным интервалом; p – уровень значимости.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных эндометриозом с поражением яичников наблюдалась более высокая частота выявления IgG-антител к тропомодулину 3 (42,9%) и  $\alpha$ -енолазе (54,5%) по сравнению с пациентками без поражения яичников – соответственно 5,6% ( $p=0,0087$ ) и 23,1% ( $p=0,0489$ ).

По данным ROC-анализа, IgG-антитела к ТМЗ и  $\alpha$ -енолазе имели высокую диагностическую значимость для эндометриоза, их определение характеризовалось высокими значениями площади под кривой (AUC 0,739 и 0,790;  $p<0,01$ ), чувствительности и специфичности (табл. 3). Положительная прогностическая значимость этих антител составляла 85,2% и 72,3% соответственно, отрицательная прогностическая значимость – 60,7% и 73,6%.

Определение IgG-антител к ХГЧ и эстрадиолу также характеризовалось высокой диагностической значимостью для эндометриоза, высокими значениями площади под кривой (AUC 0,715 и 0,754;  $p<0,01$ ), чувствительности и специфичности. По данным множественного логистического регрессионного анализа, включение в комбинацию IgG-антител к ТМЗ и  $\alpha$ -енолазе IgG-антител к эстрадиолу существенно повышало диагностическую значимость антител для эндометриоза, значение AUC достигало 0,875 [0,772-0,978] ( $p<0,0001$ ), показатели чувствительности и специфичности составляли 83,3% каждый. При этом антитела к ХГЧ были менее значимыми для диагностики эндометриоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования демонстрируют широкий спектр аутоантител у женщин с распространённым наружным генитальным эндометриозом, включающий антитела к эндометриальным антигенам, стероидным и гонадотропным гормонам. При этом у пациенток с эндометриозом отмечается более высокая частота выявления и уровень IgG-антител к тропомодулину 3,  $\alpha$ -енолазе, эстрадиолу и хорионическому гонадотропину человека, чем у здоровых женщин. IgG-антитела к тропомодулину 3,  $\alpha$ -енолазе и эстрадиолу имеют более высокую диагностическую значимость для эндометриоза, которая существенно повышается при определении комбинации этих антител, и являются перспективными для включения в панель биомаркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза. Для уточнения

диагностической значимости аутоантител у женщин с эндометриозом I-II стадии необходимо проведение исследования с включением данной группы пациенток.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность сотрудникам и заведующей лабораторией по сбору и хранению биологического материала С.М. Муллабаевой (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания “Разработка подходов для неинвазивной диагностики эндометриоза на основе омиксных технологий”, регистрационный номер АААА-А19-119021490132-9.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Протокол исследования был одобрен Комиссией по этике биомедицинских исследований НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Kohlmeier A., Yin P., Milad M., Wei J. (2019) Endocrine Reviews, **40**(4), 1048-1079.
2. Zhang T., De Carolis C., Wai Man G.C., Wang C.C. (2018) Autoimmunity Reviews, **17**, 945-955.
3. Lagana A.S., Garzon S., Gotte M., Vigano P., Franchi M., Ghezzi F., Martin D.C. (2019) Int. J. Mol. Sci., **20**, 5616.
4. Tosti C., Pinzauti S., Santulli P., Chapron C., Petraglia F. (2015) Reprod. Sciences, **22**(9), 1053-1059.
5. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. (2018) Проблемы репродукции, **24**(6), 22-31. [Korotkova T.D., Adamyan L.V., Stepanyan A.A., Krechetova L.V., Vanko L.V. (2018) Problemy reproduktiv, **24**(6), 22-31.]
6. Dorien F.O., Flores I., Waelkens E., D'Hooghe T. (2018) Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology, **50**, 72-83.

7. Nisenblat V., Bossuyt P.M.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S., Mol B.W.J., Johnson N., Hull M.L. (2016) *Cochrane Database Syst Rev.*, **5**, CD012179. DOI: 10.1002/14651858.CD012179
8. Gajbhiye R., Bendigeri T., Ghuge A., Bhusane K., Begum S., Warty N., Sawant R., Padte K., Humane A., Dasmahapatra P., Chauhan A., Khan S. (2017) *Reprod. Sciences*, **24**(3), 413-420.
9. Nabeta M., Abe Y., Kagawa L., Haraguchi R., Kito K., Ueda N., Sugita A., Yokoyama M., Kusanagi Y., Ito M. (2009) *Proteomics Clin. Appl.*, **3**, 1201-1210.
10. Nabeta M., Abe Y., Takaoka Y., Kusanagi Y., Ito M. (2011) *J. Reprod. Immunol.*, **91**, 48-55.
11. Менжинская И.В., Гладкова К.А., Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. (2008) *Иммунология*, **29**(1), 34-37. [Menzhinskaya I.V., Gladkova K.A., Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. (2008) *Immunologiya*, **29**(1), 34-37.]
12. Менжинская И.В., Кащенко М.М., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. (2015) *Иммунология*, **36**(1), 30-35. [Menzhinskaya I.V., Kashentseva M.M., Vanko L.V., Sukhikh G.T. (2015) *Immunologiya*, **36**(1), 30-35.]
13. Cappello P., Principe M., Bulfamante S., Novelli F. (2017) *Frontiers Bioscience*, **22**, 944-959.

Поступила в редакцию: 26. 03. 2020.  
После доработки: 03. 04. 2020.  
Принята к печати: 20. 04. 2020.

## AUTOIMMUNE MARKERS FOR NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS IN WOMEN

*I.V. Menzhinskaya\*, A.G. Melkumyan, S.V. Pavlovich, V.D. Chuprynin, L.V. Vanko, G.T. Sukhikh*

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
4 Akademika Oparina str., Moscow, 117997 Russia; \*e-mail: i\_menzinskaya@oparina4.ru

Endometriosis is a common estrogen-dependent chronic disease in women of reproductive age; it is associated with dysregulation of the immune response, local inflammation, and increased formation of autoantibodies. The aim of the study was to investigate the profile of autoantibodies in women with endometriosis and to evaluate their diagnostic value using new modifications of enzyme immunoassay. In women with endometriosis of stage III-IV (n=39), a wide spectrum of autoantibodies was detected, mainly of class G, including antibodies to endometrial antigens (tropomyosin 3, tropomodulin 3), the enzyme  $\alpha$ -enolase, steroid (estradiol, progesterone) and gonadotropic hormones. At the same time, the frequency of detection of IgG antibodies to tropomyosin 3,  $\alpha$ -enolase, estradiol and human chorionic gonadotropin and their levels in patients with endometriosis were higher than in healthy women (n=26) ( $p<0.05$ ). IgG-antibodies to tropomyosin 3,  $\alpha$ -enolase and estradiol were characterized by higher diagnostic value for endometriosis. The diagnostic value was significantly increased when these antibodies were combined: the AUC reached 0.875 [0.772-0.978] ( $p<0.0001$ ), the sensitivity and specificity were 83.3% each. Thus, autoantibodies to tropomyosin 3,  $\alpha$ -enolase, and estradiol are promising for inclusion in the panel of biomarkers for non-invasive diagnosis of endometriosis.

**Key words:** endometriosis; non-invasive diagnostics; autoantibodies to tropomyosin 3,  $\alpha$ -enolase, estradiol

**Funding.** The study has been carried out within the State Contract No. AAAA-A19-119021490132-9.

Received: 26.03.2020, revised: 03.04.2020, accepted: 20.04.2020.