

На правах рукописи

АЛЬМОВА

Индира Курманбиевна

**КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК У БОЛЬНЫХ РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНЫМ
ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Хилькевич Елена Григорьевна

кандидат химических наук

Бобров Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

Попов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение эндоскопической хирургии, руководитель

Леваков Сергей Александрович - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Институт клинической медицины, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий

Ведущая организация:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Защита диссертации состоится «17» декабря 2019 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации <http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Almova%20I.K.%20disser.pdf>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Понятие «распространенный эндометриоз» подразумевает массивное и глубокое расположение эктопического очага, обычно захватывающего область Дугласова пространства, ткани передней стенки прямой кишки, задней стенки влагалища, матки, крестцово-маточных связок. Это приводит к облитерации позадиматочного пространства с изменением его анатомии [Л.В. Адамян, 2013]. Эндометриоз ретроцервикальной клетчатки редко встречается как самостоятельная локализация, сочетаясь с эндометриозом брюшины малого таза, яичников и/или аденомиозом, вовлекая в процесс кишечник и органы мочевыводящих путей. Важными клиническими проявлениями заболевания являются болевой синдром, бесплодие и расстройство функции тазовых органов. Ранняя диагностика ретроцервикального эндометриоза сложна, так как ТВУЗИ и МРТ являются малочувствительными на ранних стадиях заболевания [P.G. Signorile, 2018]. В настоящее время не существует специфических иммуногистохимических, молекулярных и морфологических методов скрининга эндометриоза, что является серьезной медико–социальной проблемой.

Степень разработанности темы исследования

За последние годы опубликованы многочисленные исследования, посвященные изучению роли микроРНК в патогенезе различных заболеваний [S.E. Bulun 2009; K. Ballard 2006; T.M. D'Hooghe, 2006; D.F. Flores, 2018; D.Gupta, 2016; H.Zhu, 2019; V.Nisenblat, 2019; Z.Hu 2018]. МикроРНК осуществляют контроль дифференцировки и роста клеток, регуляцию процессов пролиферации и апоптоза, участвуют в регуляции иммунных ответов, процессах ангиогенеза, фиброза и нейрогенеза [D. Gupta 2016]. Изменение их экспрессии может способствовать развитию и прогрессированию патологического процесса. Роль микроРНК в патогенезе эндометриоза остается в малоизученной. Исследование экспрессии микроРНК и их генов-мишеней

является актуальной задачей, решение которой может способствовать выявлению ключевых биомаркеров эндометриоза.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику ретроцервикального эндометриоза на основе изучения клинико - морфологических характеристик, инструментальных методов исследования, оценки экспрессии генов и микроРНК в тканях эктопического, эутопического эндометрия и плазме крови.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинико-anamнестических и клинико-морфологических данных у больных ретроцервикальным эндометриозом
2. Оценить диагностическую информативность инструментальных методов исследования у больных ретроцервикальным эндометриозом
3. Провести сравнительный анализ экспрессии генов и микроРНК в эутопическом, эктопическом эндометрии и плазме крови у больных ретроцервикальным эндометриозом.
4. Провести биоинформационный анализ путей внутриклеточной сигнализации, регулируемых дифференциально экспрессированными генами и генами-мишенями дифференциально экспрессированных микроРНК.
5. Оптимизировать алгоритм диагностики ретроцервикального эндометриоза на основании клинико-морфологических данных, инструментальных и молекулярных методов исследования.

Научная новизна

Впервые посредством секвенирования выявлены дифференциально экспрессирующиеся микроРНК в эктопическом эндометрии у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Показаны отличия в экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии больных эндометриозом и без данного заболевания.

Расширено теоретическое представление о патогенезе эндометриоза на основе анализа биоинформационных баз данных и изучения генов-мишеней, регулируемых выявленными дифференциально экспрессирующимися микро-

РНК, участвующих в процессах дифференцировки и жизнеспособности клеток, воспаления и окислительного стресса.

Практическая значимость

Показана значимость клинико-морфологических, инструментальных и молекулярно-биологических критериев в диагностике ретроцервикального эндометриоза.

Уточнена диагностическая информативность ТВУЗИ, МРТ и колоноскопии при ретроцервикальном эндометриозе.

Установлено, что повышение экспрессии hsa-miR-143-3p характерно для эндометриоза, тогда как повышение экспрессии hsa-miR-200a-3p свидетельствует о наличии эндометриоза и таких пролиферативных заболеваний матки, как миома и полип эндометрия. В тканях эутопического эндометрия больных эндометриозом выявлены дифференциально экспрессированные гены, которые могут быть потенциальными маркерами данной патологии.

Методология и методы исследования

Проведено исследование 180 пациенток, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период 2016-2018 гг. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

На I этапе проведено клиническое и инструментальное исследование пациенток. Инструментальные методы включали трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (ТВУЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ). При распространенных формах ретроцервикального эндометриоза и наличии специфических жалоб, выполняли колоноскопию по стандартной методике.

На II этапе проводили оперативное лечение лапароскопическим доступом 120 пациенток с РЦЭ и 60 пациенток группы сравнения. Проведен сравнительный анализ диагностической ценности ТВУЗИ, МРТ, колоноскопии,

лапароскопии. Критерием диагностики РЦЭ явилось морфологическое исследование операционного материала. Проведено сопоставление клинических и морфологических данных в зависимости от распространения ретроцервикального эндометриоза и степени вовлечения органов малого таза.

Часть образцов тканей РЦЭ, эутопического эндометрия и кровь были отправлены для молекулярного анализа (выделения микроРНК). Специальные методы включали молекулярный анализ плазмы крови, эктопического и эутопического эндометрия, идентификацию микроРНК и их генов-мишеней.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления ретроцервикального эндометриоза характеризуются значительным полиморфизмом и неспецифичностью симптомов. Характерно сочетание болевого синдрома (тазовая боль, диспареуния, дисхезия, дисменорея) и отягощенного соматического анамнеза (заболевания желудочно–кишечного тракта и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы). Ретроцервикальный эндометриоз морфологически характеризуются пролиферацией, деструкцией тканей и/или разрастанием нервных ганглиев.

2. Ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансная томография и колоноскопия являются информативными, взаимодополняющими методами исследования, позволяющими установить локализацию, размеры эндометриоидного инфильтрата и степень инвазии ретроцервикального эндометриоза.

3. В результате сравнительного анализа экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии у больных эндометриозом, миомой матки и полипом эндометрия установлено, что повышение экспрессии hsa-miR-143-3p свидетельствует о наличии эндометриоза, тогда как повышение экспрессии hsa-miR-200a-3p характерно для эндометриоза, миомы матки и полипа эндометрия.

4. Установлена дифференциальная экспрессия генов и микроРНК в образцах очагов ретроцервикального эндометриоза относительно парных и непарных образцов эутопического эндометрия. Биоинформационный анализ

показал, что дифференциально экспрессированные при эндометриозе гены и гены-мишени микроРНК принимают участие в регуляции патогенетических процессов клеточного деления, морфогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и воспаления. Идентифицированные микроРНК, а также гены с наибольшими изменениями экспрессии в эутопической эндометрии больных эндометриозом могут быть использованы в качестве маркеров для формирования диагностической панели данного заболевания.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в выборе темы исследования и ее методологической структуры, разработке цели и задач, обобщении, анализе, научной интерпретации и статистической обработке полученных результатов исследования. Принимала участие в обследовании и хирургическом лечении пациенток, выполняла этапы оперативного лечения, проводила ведение больных в послеоперационном периоде. Выполняла сбор биологического материала и участвовала в подготовке гистологических материалов для секвенирования микроРНК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (180 пациенток), использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (29 мая 2019г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (24 июня 2019 г., протокол №8).

Результаты исследований диссертационной работы доложены и обсуждены на: XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017); XXVI Европейском конгрессе European Congress of the European Board & College of Obstetrics and Gynecology (Франция, 2018); XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018, 2019); XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Практические рекомендации диссертационного исследования используются в работе хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 4 в журналах рекомендуемых ВАК, а также учебное пособие «Глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением влагалища и/или толстой кишки».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, 2 приложений. Работа представлена на 170 страницах, иллюстрирована 21 таблицей, 31 рисунком. Библиографический указатель включает 277 работы цитируемых авторов, из них 23 - на русском и 254 - на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В хирургическом отделении (зав. - к.м.н. В.Д. Чупрынин) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2016 по 2018 гг. обследованы и пролечены 180 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся для планового оперативного лечения: 120 пациенток основной

группы с РЦЭ и 60 пациенток групп сравнения (II группа - без эндометриоза по данным лапароскопической операции; III группа – с миомой и полипом эндометрия по данным гистероскопии) (Рис.1 и 2).

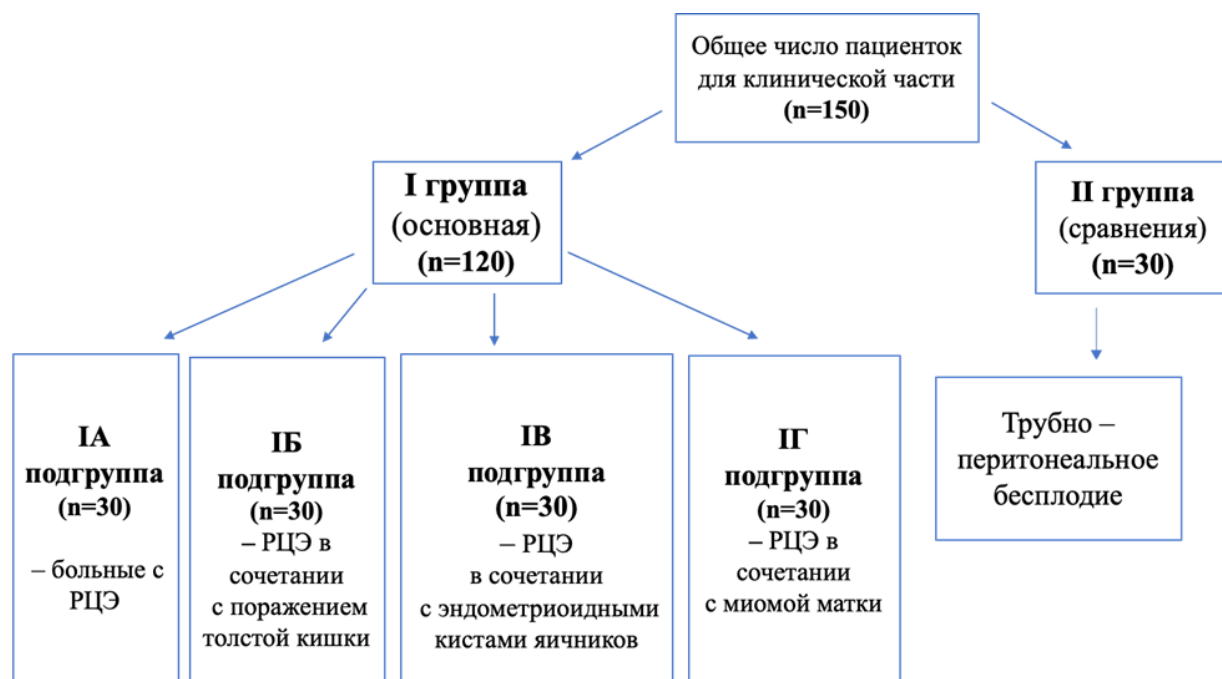


Рисунок 1 – Дизайн клинического этапа исследования.

Критерии включения: репродуктивный возраст, информированное согласие на участие в исследовании, гистологически подтвержденный диагноз РЦЭ (для основной группы), наличие бесплодия трубно – перитонеального генеза, миомы матки и полипа эндометрия (для групп сравнения). Критерии исключения: инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, острые воспалительные заболевания органов малого таза, тяжелая экстрагенитальная патология, предшествующая гормональная терапия в течение 6 месяцев по поводу эндометриоза.

Хирургическое лечение проводили под эндотрахеальным наркозом. Объем оперативного вмешательства зависел от степени распространения ретроцервикального эндометриоза. Проводили иссечение эндометриоидных очагов в пределах визуально здоровых тканей, гистероскопию и отдельно – диагностическое выскабливание с патоморфологическим исследованием операционного материала.

Для молекулярного анализа образцы подбирались с учётом данных морфологического исследования (Рис. 2). Оценку экспрессии генов и микроРНК проводили в тканях эктопического, эутопического эндометрия и плазме крови. Профили экспрессии микроРНК определяли методом секвенирования нового поколения на платформе Illumina и методом ПЦР в реальном времени.

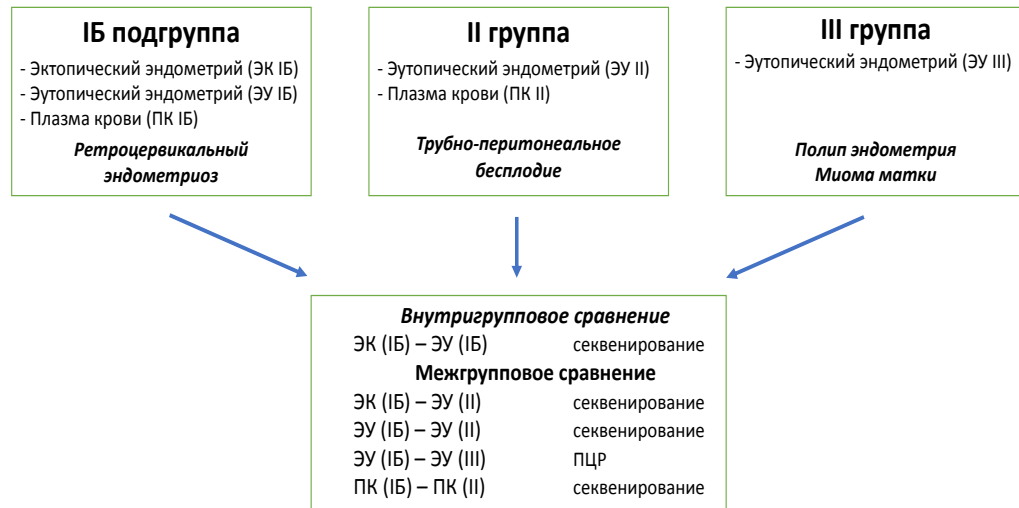


Рисунок 2 – Дизайн молекулярного этапа исследования.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica V10, SPSS Statistics 22 и R v.3.5.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинико–анамнестических данных пациенток с ретроцервикальным эндометриозом и без данного заболевания выявил ряд характерных особенностей для пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. Были установлены отличительные признаки между подгруппами основной группы.

Возрастная категория пациенток в 4 подгруппах с ретроцервикальным эндометриозом составила от 21 до 45 лет, средний возраст в подгруппах составил $33,75 \pm 3,37$ лет ($p=0,001$).

Основными жалобами пациенток IA подгруппы (ретроцервикальный эндометриоз) при госпитализации были: отсутствие наступления беременности

от 1 до 2 лет у 26/30 (86,6%) и тянущие боли в нижних отделах живота периодического характера у 29/30 (96,6%) ($p < 0,001$) женщин.

У пациенток IB подгруппы (ретроцервикальный эндометриоз с вовлечением толстой кишки), основными жалобами при госпитализации были: боли при половых контактах у 16/30 (53,3%) пациенток ($p < 0,001$), кровянистые выделениями из прямой кишки во время менструации у 8/30 (26,6%) в сочетании со значительным ухудшением общего самочувствия, вздутие живота и послабление стула до и во время менструации у 18/30 (60%) и 12/30 (40%) женщин соответственно ($p < 0,001$). Диарея чередовалась с частыми запорами вне менструации, в связи с чем пациентки неоднократно обращались к хирургу, колопроктологу, гастроэнтерологу.

Пациентки IB подгруппы (ретроцервикальный эндометриоз в сочетании с эндометриодными кистами), при поступлении предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота с иррадиацией в промежность - у 9/30 (30%), на область крестца - у 14/30 (46,6%), в нижние конечности - у 7/30 (23,3%) ($p < 0,001$).

При госпитализации основными жалобами у пациенток IIГ подгруппы (ретроцервикальный эндометриоз в сочетании с миомой матки) были: обильные менструации у 20/30 (66,6%), «мажущие» выделения из половых путей коричневого цвета до и после менструации у 9/30 (30%), тянущие боли в нижних отделах живота периодического характера у 12/30 (40%) женщин ($p < 0,001$).

Одной из основных жалоб у пациенток была диспареуния, что выявлено у 22/30 (73,3%) IB подгруппы и у 17/30 (56,6%) ($p < 0,001$) IA подгруппы.

Ретроцервикальный эндометриоз явился случайной диагностической находкой на профилактических осмотрах по данным клинико – инструментальных исследований у 5/30 (16,6%) – IA и у 4/30 (13,3%) пациенток IIГ подгрупп с бессимптомным течением заболевания.

Все пациентки основной группы характеризовали болевой синдром как комплексное проявление заболевания в сочетании со слабостью, нарушением сна, снижением трудоспособности, депрессивным состоянием.

Особое внимание уделяли изучению перенесенных экстрагенитальных заболеваний. С высокой частотой встречались заболевания желудочно – кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, холецистит, колит) у 54/120 (45%) пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. Наиболее часто эти заболевания отмечены у пациенток IA подгруппы – у 19/30 (63,3%) и II подгруппы – у 16/30 (53,3%) ($p < 0,001$). По данным исследователей [N. Ouchi, 2014, Y. Dong, 2018] высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных эндометриозом влияет на метаболизм, замедляя действие биологически активных веществ, пропорционально провоцируя стойкое активирующее влияние на органы – мишени. Так в структуре частоты сердечно – сосудистой патологии у пациенток с РЦЭ преобладала соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (у 23 (19,1%) ($p = 0,001$)), что наиболее вероятно обусловлено психоэмоциональным фоном данных пациенток [В.П. Баскаков, 2002].

Менструальная функция исследуемых женщин не отличалась от среднестатистических показателей. Однако, обращает внимание то, что женщины (($n = 67/120$) (55,8%)) в I группе исследования отмечали болезненные менструации по сравнению с женщинами группы сравнения ($n = 5/30$) (16,6%) ($p < 0,001$), а также межменструальные кровянистые выделения из половых путей до и после менструации по типу «мазни» у 22/120 (18,3%) ($p = 0,005$).

При оценке репродуктивной функции пациенток статистически значимые различия отмечены только по количеству родов, самое большое - у пациенток IA подгруппы – у 17/30 (56,6%), наименьшее количество родов у пациенток IV подгруппы - у 13/30 пациенток (43,3%) ($p < 0,005$).

Диагностика ретроцервикального эндометриоза нередко представляет определенные трудности, в связи с чем, с целью определения тактики и объема

оперативного лечения, на неинвазивном этапе мы проводили комплексное обследование, включающее общеклинические и инструментальные методы. Проведен анализ диагностической ценности ТВУЗИ, МРТ и колоноскопии в сравнении между собой и с интраоперационными данными. На основании полученных данных разработан алгоритм обследования пациенток с ретроцервикальным эндометриозом (Приложение).

Информативность УЗИ у пациенток была различной, зависела от размеров и локализации эндометриоидного очага. Так, ТВУЗИ в нашем исследовании обладал достаточной прогностической значимостью для выявления ретроцервикального эндометриоза в сочетании с эндометриоидными кистами яичников (чувствительность – 95%, специфичность – 93,18%), а также с вовлечением толстой кишки (чувствительность - 87,3%, специфичность – 74,6), чем сканирование изолированного ретроцервикального эндометриоза (чувствительность – 68,75%, специфичность – 91,12%).

Наибольшую диагностическую ценность МРТ представляла для выявления ретроцервикального эндометриоза с распространением на стенку кишки (чувствительность 98,6%, специфичность – 89,4%) или в сочетании с эндометриоидными кистами яичников – (чувствительность 97,4%, специфичность – 83,8%). С помощью МРТ органов малого таза можно диагностировать вовлеченность в инфильтрат серозной/мышечной стенки кишки, что является недостатком для колоноскопии. Однако случаи несовпадения данных МРТ и интраоперационной картины отмечены у пациенток с изолированным ретроцервикальным эндометриозом (чувствительность – 94,8%, специфичность – 92,3%).

Следует отметить, что ТВУЗИ и МРТ обладают меньшей чувствительностью при смежных патологиях репродуктивных органов, как миома матки и ретроцервикальный эндометриоз, при которых результаты чувствительности и специфичности составили (36,6% и 67,82%), (89,6% и 77,3%) соответственно.

Всем пациенткам с ретроцервикальным эндометриозом в сочетании с вовлечением толстой кишки (n=30) с учетом клинических проявлений, данных ТВУЗИ и МРТ органов малого таза, проведена диагностическая колоноскопия с прицельной биопсией подозрительного очага. Следует отметить, что у 17 женщин была подтверждена инфильтрация кишки до слизистой оболочки, в то время как, только 8/30 (26,6%) пациенток отмечали кровянистые выделения из прямой кишки во время менструации. Чувствительность данного метода для выявления эндометриоза кишки составила – 80%, специфичность – 95%.

Лапароскопическая диагностика эндометриоза остается одним из самых точных методов по настоящее время. Во время эндоскопической операции производилось иссечение ретроцервикального эндометриоза у всех пациенток. Эндометриоидные очаги малого таза представляли различную вариацию – в виде геморрагических синюшных пузырьков, «звездчатые», «сливные» формирующие единый инфильтрат. Это типичные участки эндометриоза размерами от 0,5см до 3,5см со склерозированной плотной тканью хрящевидной консистенции, переходом и прорастанием крестцово – маточных связок.

Анализ морфологического исследования эндометриоидных инфильтратов выявил особенности в зависимости от локализации и вовлечения в патологический процесс яичников, толстой кишки и миомы матки.

Ретроцервикальный эндометриоз у пациенток IA подгруппы был представлен активными формами гетеротопий: выраженной васкуляризацией, цитогенной стромой и железами, выстланными эпителием пролиферирующего типа. У пациенток IA подгруппы морфологическим субстратом клинических проявлений явился в основном очаг ретроцервикального эндометриоза с регулярным кровоизлиянием в гетеротопиях (согласно менструальному циклу).

Наиболее «агрессивные» (пролиферативно активные, богатые стромальным компонентом) очаги, были обнаружены у пациенток IB подгруппы. Отмечалась инвазия эндометриоидных гетеротопий в лимфатические и кровеносные сосуды. Соединительнотканые разрастания

обнаруживались вокруг эндометриоидных гетеротопий с лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрацией, скоплением гемосидерина, очагами ангиоматоза, деформированными и гипертрофированными нервными ганглиями. В прилежащей мышечной ткани выявлялась выраженная гипертрофия гладкомышечных клеток с перифокальным воспалением. В этой подгруппе наиболее часто отмечались диспареуния, вздутие живота, послабление стула, а также кровянистые выделения из прямой кишки во время менструации. Нарушение гистологической архитектоники стенки кишки за счет формирования эндометриоидных гетеротопий с окружающих их гипертрофированным мышечным валиком, может приводить к нарушению синхронной работы гладкомышечного компонента стенки кишки и, как следствие, нарушению функциональной моторики кишки. Кроме того, известно, что распространение эндометриоидных гетеротопий может происходить по ходу нервных ганглиев и приводить к нарушению ноцицепции в пораженном участке, что функционально может выражаться в появлении симптомов диспареунии и других болевых симптомов [L. Mu, W. Zheng, 2008].

В IV подгруппе пациенток с РЦЭ в сочетании с эндометриоидными кистами яичников стенки эндометриоидных кист содержали выстилку, состоящую из эпителиального компонента эндометриоидного типа (поверхностный эпителий и выстилка желез) и стромального компонента (также эндометриоидного типа). Очаги ретроцервикального эндометриоза содержали более выраженный стромальный компонент, в то время как в очагах эндометриоза яичников преобладал железистый компонент, с минимально составляющим стромальным компонентом. Морфологическим субстратом симптомокомплекса жалоб (тянущие боли внизу живота с иррадиацией в область крестца) в этой подгруппе помимо ретроцервикального эндометриоза служат кистозные образования яичников (эндометриоидные кисты). Важной компонентой морфологических изменений в данном случае является не только природа кистозного образования (циклические изменений выстилающего слоя приводят к определенной периодичности и выраженности болевого синдрома),

но и его объем и соотношение с прилежащими тканями. При образовании спаек и воспалительных изменений в стенке капсулы изменяется характер и выраженность болевого синдрома, периодичность его возникновения [P. Santulli, 2015].

У пациенток с РЦЭ в сочетании с миомой матки (II подгруппа) все эндометриодные очаги имели низкую пролиферативную активность, без интраваскулярного роста. В данной подгруппе преобладали жалобы на обильные менструальные кровотечения. Морфологическим субстратом служит деформация полости матки межмышечными миоматозными узлами с центрипетальным ростом и узлами с субмукозным расположением, что приводит к неравномерным структурным перестройкам и отторжению эндометрия с нарушением процессов ангиогенеза [Y. He, Q. Guo, 2018].

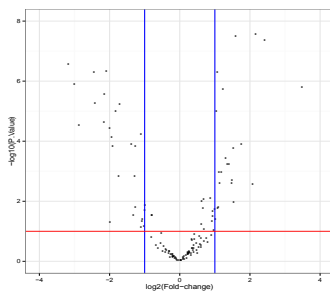
Таким образом, клинические проявления РЦЭ (тянущие боли в нижних отделах живота, диспареуния, вздутие и послабление стула во время менструации), морфологически могут характеризоваться пролиферацией стромального и железистого компонентов, оксидативным стрессом тканей, ангиогенезом, в том числе неоангиогенезом, деструкцией и/или разрастанием нервных ганглиев. Инфильтративный рост эндометриоза может наблюдаться по межмышечным соединительно-тканым прослойкам и по ходу сосудов системы микроциркуляции и лимфатических узлов. Периваскулярный фиброз приводит к застою в капиллярной сети и лимфостазу, что усиливает оксидативный стресс и тканевую воспалительную реакцию.

С целью установления патогенетических механизмов развития эндометриоза нами был произведен анализ экспрессии микроРНК в 3 группах образцов – нормальный эндометрий от пациенток без эндометриоза (N), а также эутопический (Eu) и эктопический (Ec) эндометрий от пациенток с ретроцервикальным эндометриозом и в плазме крови. Сравнение экспрессии микроРНК производилось как между тканями внутри каждой группы, так и между группами.

Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в эутопическом

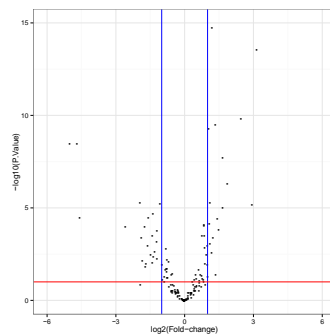
относительно нормального эндометрия не выявил выраженных отличий: 4 микроРНК с повышенной и одна с пониженной экспрессией (Рис. 3В). В паре сравнения эктопический – эутопический было обнаружено 34 микроРНК с повышенной экспрессией и 40 микроРНК с пониженной экспрессией в эктопическом эндометрии (Рис. 3А). При сравнении непарных образцов эктопического и нормального эндометрия было выявлено 33 микроРНК с повышенной и 30 с пониженной экспрессией в эктопическом эндометрии (Рис. 3Б).

А



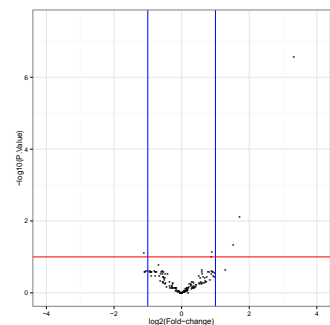
микроРНК	log2(FC)	P-value	микроРНК	log2(FC)	P-value
hsa-miR-133a-3p	5,1	1,6E-17	hsa-miR-200b-3p	-4,6	6,5E-15
hsa-miR-490-3p	4,6	6,8E-23	hsa-miR-182-5p	-4,8	4,1E-24
hsa-miR-145-5p	3,9	1,2E-18	hsa-miR-486-5p	-5,2	6,8E-23
hsa-miR-143-5p	3,8	2,1E-45	hsa-miR-200a-3p	-5,3	1,5E-20
hsa-miR-139-5p	3,6	6,4E-28	hsa-miR-429	-5,5	1,1E-21
hsa-miR-1-3p	3,5	1,6E-06	hsa-miR-203a-3p	-5,8	6,0E-18
hsa-miR-143-3p	3,5	1,1E-21	hsa-miR-375	-5,8	6,1E-16
hsa-miR-145-3p	3,2	1,7E-30	hsa-miR-144-5p	-6,1	5,1E-15
hsa-miR-28-3p	3,2	6,2E-30	hsa-miR-451a	-6,3	3,5E-18
hsa-miR-378a-3p	2,9	4,6E-15	hsa-miR-144-3p	-6,7	2,5E-16

Б



микроРНК	log2(FC)	P-value	микроРНК	log2(FC)	P-value
hsa-miR-490-3p	8,8	1,3E-35	hsa-miR-200b-3p	-3,4	2,1E-26
hsa-miR-1-3p	8,6	1,6E-99	hsa-miR-429	-3,4	2,0E-25
hsa-miR-133a-3p	8,5	3,9E-27	hsa-miR-183-5p	-3,5	5,5E-17
hsa-miR-145-5p	4,7	8,4E-64	hsa-miR-200c-3p	-3,6	1,4E-29
hsa-miR-143-3p	4,6	8,9E-96	hsa-miR-182-5p	-3,9	8,7E-17
hsa-miR-143-5p	4,4	4,5E-94	hsa-miR-203a-3p	-4,4	2,9E-16
hsa-miR-145-3p	3,6	7,1E-39	hsa-miR-144-3p	-4,6	3,3E-05
hsa-miR-378a-5p	3,5	1,3E-28	hsa-miR-486-5p	-4,7	3,4E-09
hsa-miR-139-5p	3,4	6,4E-32	hsa-miR-375	-4,9	7,6E-19
hsa-miR-378c	3,2	3,0E-25	hsa-miR-451a	-5,0	3,2E-09

В



микроРНК	log2(FC)	P-value	микроРНК	log2(FC)	P-value
hsa-miR-200a-3p	1,5	4,7E-02	hsa-miR-379-5p	-1,1	7,4E-02
hsa-miR-429	1,7	7,6E-03			
hsa-miR-1-3p	3,3	2,6E-07			
hsa-miR-143-3p	0,9	9,9E-02			

Рисунок - 3. Сравнение списков дифференциально экспрессированных микроРНК. Указаны микроРНК с наибольшей кратностью изменений в каждом сравнении.

При пересечении списков дифференциально экспрессированных микроРНК, полученных при сравнении парных и непарных образцов, было

установлено 50 общих микроРНК для обеих групп, 24 уникальных для пары сравнения эктопический – эутопический и 13 для пары сравнения эктопический – нормальный (Рис. 4).

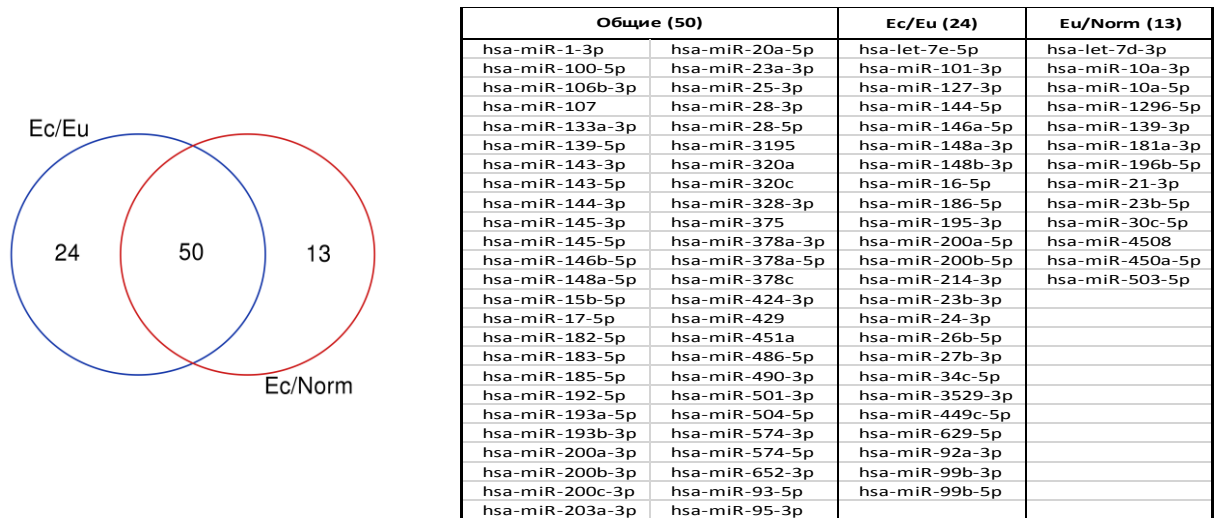


Рисунок 4 - Сравнение списков дифференциально экспрессированных микроРНК.

Проводился сравнительный анализ состава микроРНК в плазме крови больных эндометриозом. По данным секвенирования было идентифицировано 359 прочтений с различной представленностью соответствующих микроРНК. Наиболее представленные в плазме крови микроРНК, идентифицированные в результате исследования, указаны в таб. 1.

Таблица 1 - МикроРНК наиболее представленные в плазме крови

микроРНК	прочтения	log ₂ (FC)	FDR P-val
hsa-miR-122-5p	32747	-0,66	0,60
hsa-miR-486-5p	18330	0,53	0,62
hsa-miR-423-5p	7667	0,72	0,37
hsa-miR-3184-3p	7611	0,72	0,37
hsa-miR-92a-3p	6333	-0,26	0,73
hsa-let-7b-5p	5792	0,05	0,98
hsa-miR-451a	3772	-0,88	0,32
hsa-miR-320a	2376	0,52	0,62
hsa-miR-22-3p	1617	0,32	0,62
hsa-miR-148a-3p	1528	-0,60	0,28
hsa-let-7i-5p	1356	-0,63	0,34
hsa-miR-143-3p	844	-0,67	0,64
hsa-let-7a-5p	712	0,08	0,96
hsa-miR-10b-5p	693	-0,51	0,62
hsa-miR-99a-5p	685	-0,22	0,84
hsa-let-7g-5p	600	-0,47	0,62
hsa-miR-10a-5p	520	-0,39	0,71
hsa-miR-423-3p	505	0,19	0,86

Полученные данные статистической обработки с использованием поправки на множественные сравнения свидетельствуют об отсутствии значимых изменений состава микроРНК в плазме крови при эндометриозе.

Был проведен анализ дифференциально экспрессированных микроРНК в эутопическом эндометрии относительно нормального эндометрия по данным секвенирования и ПЦР в реальном времени. На основании результатов о количестве прочтений и кратности изменений были отобраны две микроРНК (miR-143-3p, miR-200a-3p), уровень экспрессии которых повышался в тканях эутопического эндометрия больных эндометриозом по сравнению с тканями нормального эндометрия. Для оценки специфичности экспрессии данных микроРНК у больных эндометриозом в качестве групп сравнения в исследование вошли образцы тканей пациентов с другими пролиферативными процессами: полипом эндометрия и миомой. В результате исследования было установлено, что экспрессия miR-143-3p повышена в тканях эутопического эндометрия больных эндометриозом по сравнению с другими исследованными группами, которые достоверно не отличались между собой (Рис. 5). Для miR-200a-3p наблюдалось снижение экспрессии в нормальном эндометрии по сравнению с группами образцов тканей пациентов с выявленными эндометриозом, полипом эндометрия и миомой матки.

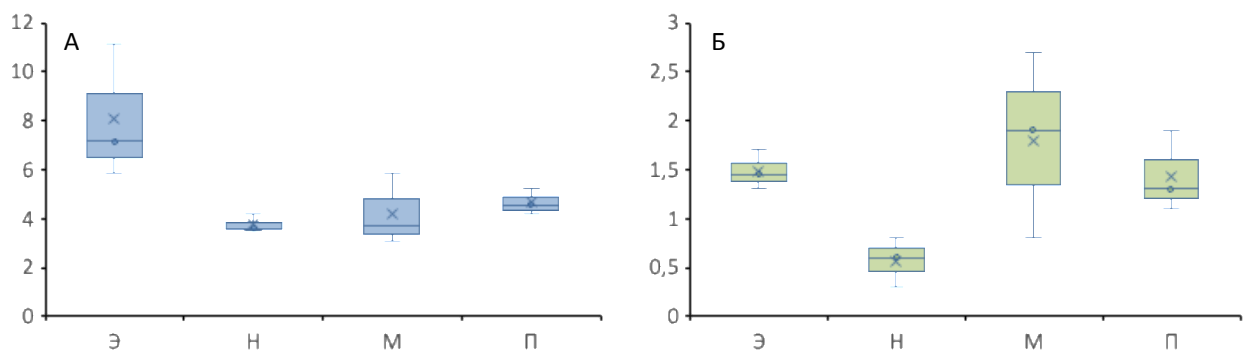


Рисунок 5 - Анализ экспрессии miR-143-3p и miR-200a-3p в нормальном эндометрии (Н) и эутопическом эндометрии у больных эндометриозом (Э), полипом эндометрия (П), миомой матки (М).

Таким образом, повышение экспрессии miR-143-3p в эутопическом эндометрии может свидетельствовать о наличии эндометриоза, тогда как

повышение экспрессии miR-200a-3p может являться маркером эндометриоза, миомы матки и полипа эндометрия.

Для полученных в ходе исследования списков дифференциально экспрессированных микроРНК был произведен поиск потенциальных генов-мишеней в базе данных MirTarBase v. 7.0. Отобранные пути представлены в таб. 2.

Таблица 2 - Списки наиболее представленных сигнальных путей генов-мишеней микроРНК для групп сравнения разных локализаций

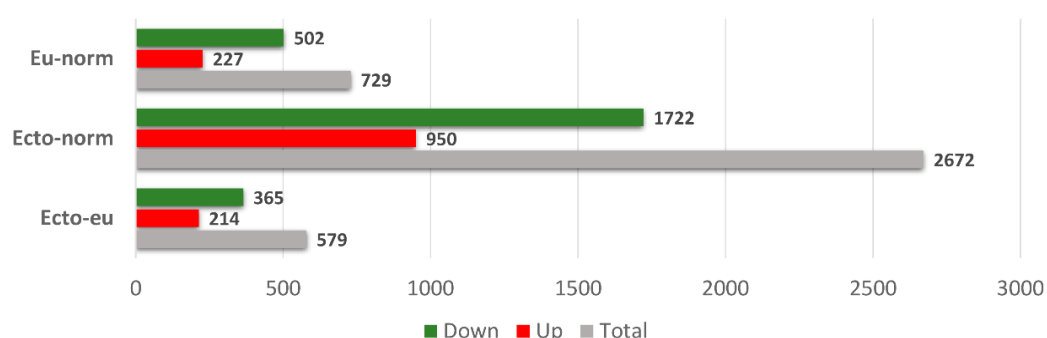
Pathway or Process	Ec/Eu			Ec/Norm			Eu/Norm		
	XD	q-value	O/S	XD	q-value	O/S	XD	q-value	O/S
Сигнальные пути									
Alpha 6 Beta 4 signaling pathway	1,26	1,0E-05	18/31	1,28	1,0E-05	19/31	0,48	5,4E-03	6/31
BMP signalling and regulation	1,85	1,4E-03	8/12	2,25	3,0E-03	8/12			
EPO Receptor Signaling	1,73	<1,0E-05	18/26	0,99	1,0E-05	17/26			
Estrogen signaling pathway	1,42	<1,0E-05	14/19	1,31	1,0E-05	14/19	0,76	6,8E-04	6/19
Keap1-Nrf2 Pathway	1,00	1,5E-02	7/13	0,88	2,6E-02	7/13			
Leptin signaling pathway	1,28	<1,0E-05	39/61	1,23	<1,0E-05	41/61			
Osteopontin Signaling	1,85	6,0E-05	9/11	2,62	1,0E-05	10/11			
Prolactin Signaling Pathway	1,49	<1,0E-05	49/75	1,03	<1,0E-05	46/75			
Serotonin Rec. 4/6/7 and NR3C Signaling	1,00	5,9E-03	9/17	0,97	4,0E-02	8/17			
Signaling of Hepatocyte GF Rec.	0,88	<1,0E-05	22/33	0,89	<1,0E-05	22/33	0,77	4,6E-04	8/33
TGF Beta Signaling Pathway	1,29	<1,0E-05	31/52	1,29	<1,0E-05	34/52	0,69	4,2E-03	5/19
TP53 network	1,82	<1,0E-05	14/19	1,32	8,0E-05	13/19			
TSH signaling pathway	1,24	<1,0E-05	39/65	0,93	<1,0E-05	39/65			
TWEAK Signaling Pathway	1,02	<1,0E-05	24/39	1,04	<1,0E-05	23/39			
Wnt Signaling Pathway	1,32	<1,0E-05	27/52	0,88	4,0E-05	26/52			
Иммунные пути									
IL-1 signaling pathway	0,83	<1,0E-05	28/50	1,46	0,0E+00	31/50			
IL-4 signaling pathway	1,49	1,0E-06	32/48	1,00	1,0E-06	29/48			
IL-5 signaling pathway	1,07	<1,0E-05	26/39	0,95	<1,0E-05	27/39	0,38	1,2E-03	8/39
IL-7 signaling pathway	0,74	2,3E-04	14/25	0,74	1,7E-04	15/25			
IL-9 signaling pathway	0,91	6,7E-04	10/16	1,11	2,7E-04	11/16			
Клеточные процессы									
Angiogenesis	2,49	1,0E-06	17/23	1,09	2,4E-04	14/23	0,56	1,8E-03	6/23
Angiogenesis overview	1,05	5,0E-07	32/64	1,00	1,0E-05	31/64			
Cell Differentiation - meta	1,73	1,0E-05	12/16	1,68	2,7E-04	11/16	0,89	2,2E-03	5/16
Endochondral Ossification	0,90	1,0E-05	29/61	0,84	0,0E+00	32/61	0,37	8,0E-05	12/61
Type II diabetes mellitus	2,20	3,5E-03	9/16	2,09	7,3E-03	9/16			
Повреждение ДНК									
DNA damage response (only ATM dependent)	1,94	0,0E+00	52/76	1,53	<1,0E-05	52/76	0,39	1,0E-05	15/76
miRNAs involved in DDR	4,00	<1,0E-05	13/15	3,44	<1,0E-05	14/15	0,97	1,8E-03	5/15
Раковые пути									
Integrated Breast Cancer Pathway	1,01	2,0E-06	72/136	1,29	1,0E-06	79/136			
Integrated Cancer pathway	1,56	<1,0E-05	25/35	2,39	<1,0E-05	29/35	0,47	5,8E-04	8/35
Миоцит ассоциированные									
MicroRNAs in cardiomyocyte hypertrophy	1,30	3,0E-07	50/83	0,79	5,0E-05	44/83			
miRs in Muscle Cell Differentiation	0,73	1,1E-02	12/28	0,96	8,8E-03	13/28			
Physiological/Pathological Heart Hypertrophy	1,37	1,0E-05	16/25	0,98	1,7E-04	15/25	0,76	4,6E-04	7/25
SRF/miRs in Smooth Muscle Different./Prolifer.	2,15	2,3E-04	8/10	2,05	4,7E-04	8/10	1,24	2,8E-03	4/10
Другие									
Ovarian Infertility Genes	1,07	5,1E-03	13/29	0,96	1,3E-02	13/29			
SREBF/miR33 in cholesterol/lipid homeostasis	1,33	3,5E-03	9/16	2,03	2,7E-04	11/16			

Среди клеточных процессов и сигнальных каскадов особенного внимания заслуживают пути, активируемые эстрогенами, пролактином, тиреотропином, серотонином, факторами роста и морфогенными регуляторами. Также, была выявлена группа путей, контролируемых интерлейкинами (IL-1,-4,-5,-7,-9), которые могут участвовать в регуляции воспалительных процессов при формировании очагов эндометриоза.

Установлены внутриклеточные процессы, участвующие в регуляции репарации ДНК при ее повреждении. Обращает на себя внимание обогащение по регуляторным путям, реализующимся при участии микроРНК (miRNA involved in DDR). Активация указанных путей, а также сигнализации, опосредованной интерлейкинами, EPO, NRF2 и TP53 свидетельствует о вкладе воспалительного процесса и окислительного стресса в развитие генетической нестабильности в клетках эктопического эндометрия.

Таким образом, повреждение ДНК, в свою очередь, может быть фактором, индуцирующим процессы апоптоза, аутофагии и клеточного старения, которые также были выявлены в результате обогащения списков генов-мишеней дифференциально экспрессированных микроРНК.

Наибольшее количество дифференциально экспрессированных генов (2672) наблюдалось при сравнении непарных образцов эктопического эндометрия относительно нормального, среди которых было выявлено 950 генов с повышенной экспрессией и 1772 гена с пониженной экспрессией. Для непарных образцов эутопического эндометрия относительно нормального было показано 729 генов. При сравнении парных образцов в группе эктопический/эутопический эндометрий было обнаружено 579 генов (Рис.6).



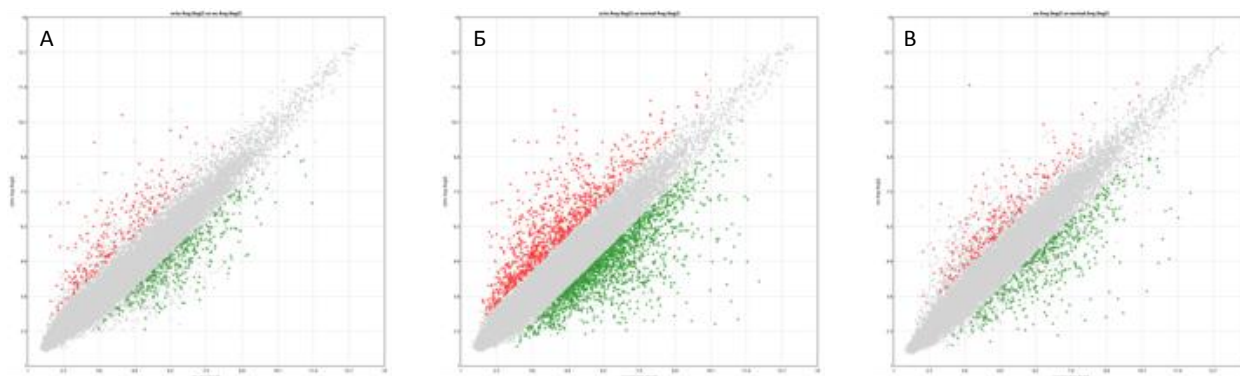


Рисунок 6 - Результаты анализа дифференциальной экспрессии генов в эутопическом (Eu) и эктопическом (Ecto) эндометрии при наличии очага эндометриоза, а также в норме без эндометриоза (norm).

Примечание: Представлена визуализация распределения генов по кратности их изменений и статистической достоверности в парах сравнения: А Ecto-eu, Б Ecto-norm, В Eu-norm. Приведено распределение генов с повышенной и пониженной экспрессией, отличающейся в 2 и более раза и достоверностью на уровне $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения.

Полученные данные демонстрируют выраженные отличия как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии больных эндометриозом по сравнению с нормальным эндометрием, что свидетельствует о существенных сдвигах баланса молекулярного состава клеток эндометрия при данной патологии. Выявленные в результате анализа дифференциально экспрессированные гены в эутопическом эндометрии могут быть использованы в качестве маркеров эндометриоза.

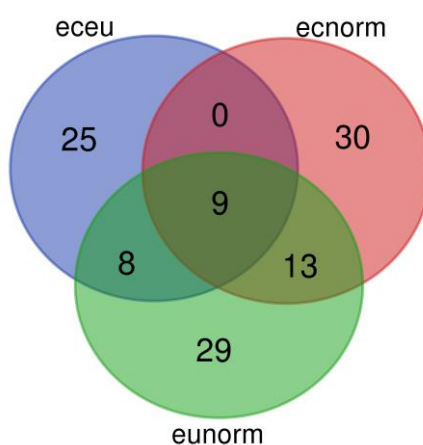
В таблице 3 представлены списки генов с наиболее выраженными изменениями экспрессии в эутопическом эндометрии.

Полученные списки генов были использованы для анализа представленности функциональных групп генов по базе данных WikiPathways. Наиболее представленной по количеству путей, полученных в результате обогащения, явилась пара EC-NORM (174 пути), что представляется закономерным, поскольку в ней было представлено максимальное количество дифференциально экспрессированных генов (2672).

Таблица 3 - Гены с наибольшими изменениями экспрессии в эутопическом эндометрии у больных эндометриозом

Повышенная экспрессия EU-NORM			
Название гена	Симмвол	Кратность	FDR P-val
matrix metalloproteinase 7	MMP7	207,48	0,0107
solute carrier family 47 (multidrug and toxin extrusion), member 1	SLC47A1	20,22	0,0024
periostin, osteoblast specific factor	POSTN	14,91	0,0267
peptidase domain containing associated with muscle regeneration 1	PAMR1	13,16	0,0015
carboxypeptidase M	CPM	11,59	0,0055
secreted frizzled-related protein 1	SFRP1	7,91	0,0309
sema domain, short basic domain, secreted, (semaphorin) 3E	SEMA3E	7,61	0,0095
phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1	PMAIP1	7,27	0,0259
basic helix-loop-helix family, member e41	BHLHE41	7,18	0,0024
collagen, type XII, alpha 1	COL12A1	6,77	0,002
laminin, gamma 2	LAMC2	6,58	0,004
four jointed box 1	FJX1	6,31	0,0078
GLI pathogenesis-related 1	GLIPR1	6,3	0,034
contactin 1	CNTN1	6,22	0,0037
complement factor H	CFH	6,16	0,0092
Пониженная экспрессия EU-NORM			
Название гена	Симмвол	Кратность	FDR P-val
metallothionein 1F	MT1F	-19,58	0,0213
uncharacterized LOC101927987	LOC101927	-19,73	0,0015
serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 9	SERPINB9	-21,44	0,0441
homogentisate 1,2-dioxygenase	HGD	-24,44	0,001
dual oxidase 1	DUOX1	-26,43	0,002
sulfotransferase family (1E1D) member 1; pseudogene	SULT1E1	-29,05	9,86E-05
ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3	ENPP3	-29,85	0,0309
cysteine-rich secretory protein 3	CRISP3	-34,65	0,0374
transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6	TRPM6	-34,98	0,0042
metallothionein 1H	MT1H	-39,19	0,0219
hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 2	HSD17B2	-52,01	0,0053
uroplakin 1B	UPK1B	-57,62	0,0018
cytochrome P450, family 26, subfamily A, polypeptide 1	CYP26A1	-62,16	0,0017
xanthine dehydrogenase	XDH	-85,68	0,0019
metallothionein 1G	MT1G	-88,81	0,0042

Пересечение полученных списков путей, позволило выявить девять общих путей, наиболее значимых в каждой паре сравнения (Рис. 7).



Pathway	EC-EU					EC-NORM					EU-NORM				
	Total	Up	Down	Signif.	p-value	Total	Up	Down	Signif.	p-value	Total	Up	Down	Signif.	p-value
Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy	5	0	5	1,99	1,0E-02	19	9	10	5,65	2,0E-06	6	4	2	2,25	5,6E-03
Ferroptosis	5	0	5	3,22	6,0E-04	10	2	8	3,24	5,7E-04	6	2	4	3,73	1,9E-04
Focal Adhesion-PI3K-Akt-mTOR-signaling pathway	14	7	7	2,96	1,1E-03	50	29	21	6,51	0,0E+00	19	12	7	4,38	4,2E-05
Metabolic reprogramming in colon cancer	4	0	4	2,19	6,4E-03	12	1	11	4,28	5,2E-05	4	0	4	1,88	1,3E-02
miR-targeted genes in muscle cell - TarBase	15	2	13	1,88	1,3E-02	69	31	38	8,56	0,0E+00	21	15	6	3,3	5,1E-04
NRF2 pathway	7	0	7	1,85	1,4E-02	26	9	17	4,36	4,4E-05	8	2	6	1,87	1,3E-02
Nuclear Receptors Meta-Pathway	12	3	9	1,79	1,6E-02	54	24	30	7,16	0,0E+00	20	6	14	4,5	3,2E-05
PI3K-Akt Signaling Pathway	17	8	9	3,86	1,4E-04	50	31	19	4,9	1,3E-05	21	13	8	4,66	2,2E-05
Prostaglandin Synthesis and Regulation	4	4	0	2,05	8,8E-03	12	7	5	3,86	1,4E-04	4	1	3	1,75	1,8E-02

Рисунок 7 - Общие пути и процессы, выявленные в результате обогащения списков генов, полученных в процессе транскриптомного анализа для различных групповых сравнений (Eu - эутопический эндометрий, Ecto - эктопический эндометрий, Norm – нормальный эндометрий).

Примечание: В таблице приведены названия общих для трех групп сравнения путей и процессов, отобранных на основании значимости. Указано общее количество дифференциально экспрессированных генов (Total), генов с повышенной (Up) и пониженной (Down) экспрессией. Также приведены параметры значимости и достоверности.

Обращает на себя внимание наличие путей, связанных с регуляцией клеточной адгезии, и соответствующими сигнальными каскадами (Arrhythmogenic cardiomyopathy, Focal Adhesion-PI3K-Akt-mTOR), с регуляцией жизнеспособности клеток (Ferroptosis, Metabolic reprogramming in colon cancer) и их дифференцировки (miR targeted genes in muscle cells, PI3K-Akt signalling), а также с воспалительными реакциями и окислительным стрессом (NRF pathway, nuclear receptors pathway, prostaglandin synthesis and regulation).

На основании полученных данных можно отметить, что изменение экспрессии микроРНК, может служить дополнительным фактором, участвующим в патогенезе эндометриоза.

ВЫВОДЫ

1. Для женщин с ретроцервикальным эндометриозом характерна высокая частота болевого синдрома (тазовые боли – 59,1%, диспареуния – 45,8%, дисменорея - 30%, дисхезия - 25%), заболеваний желудочно-кишечного тракта (у 45%) и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (у 30,8%). Клинические проявления ретроцервикального эндометриоза зависят от степени распространения и вовлечения органов малого таза в патологический

процесс, однако бессимптомное течение заболевания характерно для 7,5% пациенток.

2. Выявленные морфологические особенности ретроцервикального эндометриоза в сочетании с эндометриозом толстой кишки, яичников и миомой матки (нарушение гистологической архитектоники стенки кишки, циклические изменения выстилающего слоя капсулы эндометриоидной кисты, деформация миометрия миоматозными узлами) обуславливают клинический симптомокомплекс у данных пациенток: тянущие боли в нижних отделах живота, диспареунию, вздутие живота, послабление стула во время менструации, менометроррагию.

3. Наибольшую диагностическую ценность МРТ и ТВУЗИ имеют при выявлении ретроцервикального эндометриоза с распространением на стенку кишки (чувствительность (98,6% и 87,3%) и специфичность (89,4% и 74,6)), или поражением яичников с формированием эндометриоидных кист (чувствительность - 95% и специфичность - 93,18%). Наименьшей чувствительностью и специфичностью эти методы обладают при сочетании миомы матки и ретроцервикального эндометриоза (89,6% и 36,6%, соответственно). Диагностическая ценность колоноскопии для выявления эндометриоза кишки составляет – 76,7%, специфичность – 56,87%.

4. Выявлена дисрегуляция экспрессии микроРНК в очагах инфильтративного ретроцервикального эндометриоза относительно эутопического эндометрия в парных и непарных группах сравнения. Биоинформационный анализ выявил пути внутриклеточной сигнализации, свидетельствующие об участии дифференциально экспрессированных микроРНК и их потенциальных генов-мишеней в патогенезе эндометриоза.

5. Показаны отличия в экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии больных эндометриозом и пациенток без данного заболевания. Выявлены микроРНК hsa-miR-143-3p и hsa-miR-200a-3p, которые могут быть использованы в качестве маркеров эндометриоза.

6. Дифференциально экспрессированные гены в эктопическом и эутопическом эндометрии при эндометриозе входят в состав патогенетических путей внутриклеточной сигнализации, участвующих в процессах клеточного деления, морфогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и тканевого воспаления. Выявленные в результате анализа дифференциально экспрессированные гены в эутопическом эндометрии могут быть предложены в качестве потенциальных маркеров эндометриоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с тазовыми болями, диспареунией и аномальными маточными кровотечениями и отягощенным соматическим анамнезом (заболевания желудочно-кишечного тракта и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы) показано последовательное проведение ТВУЗИ, МРТ с контрастированием и колоноскопии для уточнения локализации и распространения ретроцервикального эндометриоза. Лапароскопия должна быть завершающим методом исследования у этих пациенток.

2. Для диагностики ретроцервикального эндометриоза при малосимптомном течении заболевания показано исследование экспрессии miR-143-3p в эутопическом эндометрии.

3. Отсутствие достоверных изменений состава микроРНК в плазме крови при эндометриозе не позволяет рекомендовать их для включения в алгоритм обследования пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Использование транскриптомных баз данных для анализа патогенетических факторов эндометриоза / М.Ю. Бобров, И.С. Балашов, Е.С. Филиппова, **И.К. Альмова**, Е.Г. Хилькевич, С.В. Павлович, В.А. Наумов, П.И. Боровиков, Г.Т. Сухих // **Акушерство и гинекология**. – 2017. - № 4. – С. 34-44.

2. Диагностическая роль микроРНК как биологических маркеров наружного (ретроцервикального) эндометриоза / **И.К. Альмова**, М.Ю. Бобров, В.Д. Чупрынин, Е.Г. Хилькевич, В.В. Чурсин, М.В. Мельников, Н.А.

Буралкина, А.В. Вередченко // **Акушерство и гинекология.** – 2017. - № 8. – С. 34-40.

3. Клинические и диагностические особенности ретроцервикального эндометриоза / **И.К. Альмова**, Е.Г. Хилькевич, В.Д. Чупрынин, А.А. Тихомирова, А.В. Асатурова, В.В. Чурсин // **Акушерство и гинекология.** – 2018. - № 6. – С. 45-53.

4. Оценка экспрессии микроРНК в очагах ретроцервикального эндометриоза / М.Ю. Бобров, И.С. Балашов, Е.С. Филиппова, **И.К. Альмова**, А.В. Тимофеева, В.А. Гусар, П.И. Боровиков, Е.Г. Хилькевич, В.Д. Чупрынин, С.В. Павлович // **Акушерство и гинекология.** – 2018. - № 6. – С. 55-61.

5. Analysis of microRNA expression in endometrial tissue in external genital endometriosis / **I. Almova**, M. Bobrov, E. Khilkevich, and V. Chuprynin // **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.** – 2019. – Vol. 234. – P. e110

6. Clinical and Morphological Features of Retrocervical Endometriosis / **I. Almova**, E. Khilkevich, A. Asaturova, N. Zaitsev and V. Chuprynin // **Gynecology & Reproductive Health.** – 2019. – Vol. 3(2). – P. 1-4.

7. Глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением влагалища и/или толстой кишки: учебное пособие / В.Д. Чупрынин, Е.Г. Хилькевич, О.Н. Горшкова, М.В. Мельников, Р.Б. Матреницкий, **И.К. Альмова**, О.И. Лисицына, В.В. Чурсин, А.В. Вередченко, М.В. Ипатова, Т.Б. Маланова, С.В. Павлович. – М.: Бионика - Медиа, 2018 – 35 с.

Алгоритм диагностики ретроцервикального эндометриоза

