

*На правах рукописи*

ПШЕНИЧНЮК  
Екатерина Юрьевна

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ НАРУЖНОГО  
ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

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:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Адамян Лейла Вагоевна

доктор биологических наук, профессор РАН

Трофимов Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Ярмолинская Мария Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел эндокринологии репродукции, руководитель

Доброхотова Юлия Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующий

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 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/PshenichnyukEYu\\_diss.pdf](http://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/PshenichnyukEYu_diss.pdf)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний и миомы матки, приводя к стойкому болевому синдрому (71-87%) и бесплодию (21-47%). Эндометриоз поражает 10% женщин репродуктивного возраста и 35-50% женщин с тазовой болью и бесплодием [P.A. Rogers, 2017].

Причины и механизм развития эндометриоза не известны, основные гипотезы связывают развитие этого заболевания с воздействием различных внешних факторов, а также наличием наследственной предрасположенности или же сочетанием этих причин [S. Sourial, 2014; N. Rahmioglu, 2014].

Единственным методом окончательной диагностики наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является инвазивное лапароскопическое исследование с прицельной биопсией подозрительных очагов и их последующим гистологическим исследованием [Л.В. Адамян, 2013; М.И. Ярмолинская, 2013]. Такие процедуры являются инвазивными, трудоемкими и дорогостоящими, кроме того временной интервал между первым появлением симптомов и постановкой окончательного диагноза может достигать 8-11 лет [A. Fassbender, 2012]. В 50% случаев НГЭ быстро прогрессирует [A. Fassbender, 2012; К.Е. May, 2011], таким образом ранняя неинвазивная или малоинвазивная диагностика НГЭ значительно ускорит постановку диагноза, что имеет ключевое значение для профилактики прогрессирования и рецидивирования, а также сохранения репродуктивного здоровья и качества жизни [Л.В. Адамян, 2013; Ю.Э. Доброхотова, 2016].

В настоящее время практически не изучен вопрос о прогнозировании рецидивирования различных фенотипических форм эндометриоза. Биомаркеры в тканевых образцах могут стать надежными предикторами рецидивирования НГЭ и иметь большое практическое значение, так как позволят сразу после оперативного лечения определять пациенток с высоким риском рецидивирования

данного заболевания. Разработка эффективных методик прогнозирования рецидивирования НГЭ позволит определить более четкие показания для назначения различных вариантов медикаментозной терапии в послеоперационном периоде. Кроме того, такая стратификация пациенток позволит оптимизировать биобанкирование ооцитов у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) [A.R. Han, 2017]. Таким образом, определение и идентификация факторов риска рецидивирования НГЭ важны для повышения эффективности послеоперационной терапии и индивидуализации ведения пациенток в послеоперационном периоде [L.V. Maul, 2014].

Данные молекулярно-генетических методов позволят улучшить представления о патогенезе НГЭ, а также помогут найти молекулярные маркеры для ранней диагностики НГЭ и прогнозирования его рецидивирования [Rogers P.A., 2017].

#### Степень разработанности темы исследования

Сравнительный анализ экспрессионных профилей выявил различия в транскрипционной активности целого ряда генов в эутопическом эндометрии (ЭЭ) женщин с эндометриозом и женщин без этого заболевания [L. Zhao, 2017; J.S. Tamaresis, 2014; A. Fassbender, 2012]. Однако в силу различий при составлении анализируемых групп пациенток, равно как и использованных для анализа микрочипов, полученные данные весьма противоречивы.

В нескольких исследованиях [K. Koga, 2015; N. Ouchi, 2014; E. Somigliana, 2014], сосредоточенных на эпидемиологических и интраоперационных данных, изучены факторы риска рецидивирования ЭКЯ, однако полученные результаты неокончательны. Роль молекулярных маркеров в тканевых образцах в качестве предикторов рецидивирования ЭКЯ оценивалась в единичных исследованиях [A.R. Han, 2017; L.Yuan, 2009; F. Shen, 2008] и остается недостаточно изученной.

В настоящее время не разработаны алгоритмы ведения женщин с НГЭ в зависимости от их индивидуальных особенностей, клинко-анатомической и морфологической характеристики эндометриоидных гетеротопий [Л.В. Адамян, 2013].

### Цель исследования

Оптимизация тактики обследования и ведения пациенток с НГЭ с использованием молекулярно-генетических маркеров для диагностики и прогнозирования его рецидивирования.

### Задачи исследования

1. Исследовать отдаленные результаты хирургического лечения, частоту и клинические факторы риска рецидивирования ЭКЯ у пациенток репродуктивного возраста.
2. Изучить генетические факторы риска (rs4703908:G>C, rs10859871:A>C, rs10965235:C>A) развития различных форм НГЭ (ЭКЯ, глубокий инфильтративный эндометриоз и эндометриоз брюшины малого таза).
3. Исследовать частоту и структуру патологических изменений в ЭЭ пациенток с НГЭ.
4. Исследовать транскриптом ЭЭ пациенток с НГЭ с помощью микроматриц (mRNA microarray analysis) и определить возможность использования кандидатных генов в качестве биомаркеров для малоинвазивной диагностики с помощью количественной ОТ-ПЦР.
5. Исследовать экспрессию факторов пролиферации и апоптоза (ki-67, bcl-2), воспалительных факторов (NF-k $\beta$  p65, COX-2), факторов адгезии ( $\beta$ -катенин), эстрогеновых (ER- $\alpha$ ) и прогестероновых (PR- $\alpha$ ) рецепторов в ЭЭ и капсуле ЭКЯ иммуногистохимическим методом и определить возможность их использования в качестве предикторов рецидивирования ЭКЯ.
6. На основании полученных клинико-эндоскопических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических данных оптимизировать тактику обследования и ведения пациенток с НГЭ до и после оперативного лечения.

### Научная новизна

Определены генетические факторы (генотип CC локуса rs10859871) риска развития НГЭ. На основании транскриптомного исследования (mRNA microarray analysis) ЭЭ и последующего исследования активности кандидатных генов с помощью количественной ОТ-ПЦР определены биомаркеры (мРНК генов *FOS*,

*EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*) для малоинвазивной диагностики НГЭ. На основании изучения клинико-эндоскопических данных и иммуногистохимического исследования капсулы ЭКЯ и ЭЭ определены клинико-эндоскопические (суммарный диаметр ЭКЯ >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе) и иммуногистохимические (PR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B p65, COX-2 и  $\beta$ -катенин в капсуле ЭКЯ и PR- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B p65 в ЭЭ) предикторы рецидивирования ЭКЯ.

#### Практическая значимость

Генотипирование по локусу rs10859871 позволит выявлять женщин с высокой вероятностью развития НГЭ. Создание и внедрение в клиническую практику диагностических систем на основе количественной ОТ-ПЦР по детекции мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36* в ЭЭ позволит оптимизировать раннюю диагностику НГЭ. Оценка клинико-эндоскопических факторов риска рецидивирования (суммарный диаметр ЭКЯ >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе) и иммуногистохимическое исследование капсулы ЭКЯ и ЭЭ по выявленным предикторам рецидивирования (PR- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B p65, COX-2 и  $\beta$ -катенин в капсуле ЭКЯ и PR- $\alpha$  и NF- $\kappa$ B p65 в ЭЭ) позволит сразу после оперативного лечения выявлять пациенток с высоким риском рецидивирования ЭКЯ и оптимально индивидуализировать послеоперационную тактику ведения пациенток с ЭКЯ. На основании полученных данных разработан и предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с НГЭ до и после оперативного лечения.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска рецидивирования ЭКЯ являются: суммарный диаметр кист >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе. Частота рецидивирования ЭКЯ за период наблюдения 1,5 года после оперативного лечения у пациенток, не получавших гормональную терапию (ГТ), составляет 19,7%, у пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев, – 17,9%

( $p=0,830$ ) и у пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг в течение 12 месяцев, рецидивирования не наблюдалось ( $p=0,041$ ). Частота наступления беременности в 2,4 раза выше у пациенток, получавших гозерелин после оперативного лечения (61,9%), при сравнении с пациентками, не получавшими ГТ (25,8%) ( $p=0,0092$ ).

2. Носительство гомозиготного генотипа СС локуса rs10859871, расположенного вблизи гена *VEZT*, ассоциировано с повышением риска развития НГЭ в 5,6 раз (аутосомно-рецессивная модель наследования).

3. По данным транскриптомного исследования и количественной ОТ-ПЦР в ЭЭ пролиферативной стадии пациенток с НГЭ повышена экспрессия генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*. Значимыми молекулярными маркерами НГЭ в ЭЭ являются уровни мРНК генов *FOS*  $>1,481$  о.е., *EGR-1*  $>0,192$  о.е., *FOSB*  $>0,013$  о.е. и *ZFP36*  $>0,165$  о.е.

4. Значимыми молекулярными предикторами рецидивирования ЭКЯ являются уровни экспрессии PR- $\alpha$   $>20$  баллов, NF- $\kappa$ B p65  $\leq 3$  баллов, COX-2  $\leq 0$  баллов и  $\beta$ -катенина  $>2$  баллов в капсуле ЭКЯ и PR- $\alpha$   $>280$  баллов в секреторную стадию и NF- $\kappa$ B p65  $>4$  баллов в пролиферативную стадию в ЭЭ.

#### Личный вклад автора

Автором осуществлено планирование научного исследования: формирование методологической структуры, формулировка целей и задач исследования, анализ медицинской документации, подбор пациенток, сбор биологического материала, обобщение и статистическая обработка полученных данных, публикация результатов исследования. Автор лично участвовал во всех этапах ведения пациенток: обследовании, оперативном лечении, послеоперационном ведении и реабилитации. Автор непосредственно участвовал в анализе данных, полученных при морфологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании биологического материала.

#### 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.

#### Апробация работы

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (22 августа 2017 года) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (28 августа 2017 года, протокол № 8).

#### Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические результаты внедрены в работу гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 8 входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

#### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка используемой литературы. Диссертация изложена на 210 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 40 рисунками. Библиографический указатель включает 325 источников: 27 отечественных и 298 зарубежных.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### Материалы и методы исследования

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами обследованы 268 пациенток, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – академик РАН Л.В. Адамян) с 2015 по 2017 гг. Основную группу составили 188 пациенток с НГЭ. Группу сравнения составили 80 пациенток без эндометриоза, прооперированных по поводу спаечного процесса (32,5%, n=26), миомы матки (52,5%, n=42) или неполной внутриматочной перегородки (15,0%, n=12).

Критерии включения: репродуктивный возраст (18-45 лет); НГЭ, выявленный при лапароскопическом оперативном вмешательстве и



подтвержденный при последующем гистологическом исследовании; отсутствие эндометриоза, подтвержденное при УЗИ органов малого таза и лапароскопическом оперативном вмешательстве, и отсутствие операций по поводу эндометриоза в анамнезе; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Для задач №4, 5 также: отсутствие ГТ в течение 6 месяцев до оперативного вмешательства.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая экстрагенитальная патология; злокачественные новообразования половых органов; острые воспалительные заболевания органов малого таза; пороки развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови; наличие заболеваний, являющихся противопоказанием для оперативного лечения.

На первом этапе исследования всем пациенткам проведено клиничко-анамнестическое обследование: сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, клиничко-лабораторное обследование, УЗИ органов малого таза.

На втором этапе исследования всем пациенткам проведено эндоскопическое оперативное лечение с помощью эндовидеохирургического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). Все пациентки прооперированы лапароскопическим доступом в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной закрытой методике в положении Тренделенбурга. Во время лапароскопии проводили тщательный осмотр брюшной полости и органов малого таза. При наличии НГЭ определяли стадию распространения по пересмотренной в 1996 г. классификации Американского общества репродуктивной медицины (ASRM). Пациенткам с НГЭ в соответствии с выявленной формой НГЭ произведены: резекция яичников (вылущивание капсулы ЭКЯ) в пределах здоровых тканей, коагуляция и/или иссечение эндометриоидных очагов, адгезиолизис. С целью уточнения характера внутриматочной патологии всем пациенткам проводили диагностическую жидкостную гистероскопию с биопсией или диагностическим выскабливанием эндометрия и гистологическим исследованием полученного материала.

В зависимости от вида получаемой в послеоперационном периоде ГТ пациентки с ЭКЯ (n=118) были разделены на сопоставимые по клиничко-

анамнестической характеристике группы: I группа – 61 пациентка, не получавшая ГТ (причиной отсутствия ГТ у большинства пациенток было планирование беременности); II группа – 39 пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев; III группа – 18 пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг в непрерывном режиме в течение 12 месяцев.

На третьем этапе исследования у пациенток с ЭКЯ оценивали эффективность проведенного лечения при клинико-инструментальном обследовании в течение 1,5 лет с интервалом в 6 месяцев. Рецидив ЭКЯ определялся по данным УЗИ органов малого таза. Этот этап исследования включал оценку данных клинико-эндоскопического обследования, патоморфологического и молекулярно-генетических методов исследования.

Патоморфологическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике. Иммуногистохимическое исследование проводилось при помощи набора Tissue-Tek Quick-Ray (Unitma, Корея) с использованием антител к CD138 (clone D0-7), PTEN (clone 6H2.1), ki-67 (clone 30-9), bcl-2 (clone 124), NF- $\kappa$ B p65 (clone p65), COX-2 (clone CX-294),  $\beta$ -катенину (clone 14), ER- $\alpha$  (clone SP1) и PR- $\alpha$  (clone 1E2).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в отделе клинической и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.б.н., профессор РАН Д.Ю. Трофимов). Генотипирование проводилось по локусам *ZNF366* (rs4703908:G>C), *VEZT* (rs10859871:A>C) и *CDKN2B-AS* (rs10965235:C>A). Транскриптомное исследование проводилось с помощью гибридизации на микрочипах GeneChip Human Exon 1.0 ST Arrays (Affymetrix, США), анализ полученных данных проводился с помощью программ Expression Console и TAC (Transcriptome Analysis Console) (Affymetrix, США). Оценка уровня мРНК кандидатных генов проводилась с помощью количественной полимеразной цепной реакции с предварительной реакцией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) в режиме реального

времени (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Уровень экспрессии измерялся в относительных единицах (о.е.) при нормировании по референсным генам (*TBP*, *B2M* и *GUSB*) методом  $\Delta$ Ср.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ «Statistica 10.0», «SPSS Statistics 22», «MedCalc».

### Результаты собственных исследований и их обсуждение

Проведен анализ жалоб у пациенток с ЭКЯ до и через 1,5 года после оперативного лечения (Таблица 1).

Таблица 1

#### Анализ жалоб пациенток исследуемых групп

Группа	Параметр	До операции	После операции	P-уровень значимости
Без ГТ после операции (n=61)	Хроническая тазовая боль	65,5% (40/61)	14,8% (9/61)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Диспареуния	8,2% (5/61)	4,9% (3/61)	p=0,464
	Дисменорея	37,7% (23/61)	6,6% (4/61)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Меноррагия	34,4% (21/61)	3,3% (2/61)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Бесплодие	50,8% (31/61)	37,7% (23/61)	p=0,145
Гозерелин после операции (n=39)	Хроническая тазовая боль	66,7% (26/39)	12,8% (5/39)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Диспареуния	23,1% (9/39)	0% (0/39)	<b>p=0,0014</b>
	Дисменорея	46,2% (18/39)	0% (0/39)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Меноррагия	35,9% (14/39)	0% (0/39)	<b>p&lt;0,0001</b>
	Бесплодие	53,8% (21/39)	20,5% (8/39)	<b>p=0,0023</b>
Диенгест после операции (n=18)	Хроническая тазовая боль	61,1% (11/18)	11,1% (2/18)	<b>p=0,0018</b>
	Диспареуния	0% (0/0)	0% (0/0)	-
	Дисменорея	44,4% (8/18)	5,6% (1/18)	<b>p=0,0071</b>
	Меноррагия	38,9% (7/18)	5,6% (1/18)	<b>p=0,016</b>
	Бесплодие	0% (0/0)	0% (0/0)	-

\* данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток,  $\chi^2$ -тест.

Улучшения симптоматики удалось достичь у большинства пациенток во всех исследуемых группах (p<0,05).

Частота наступления беременности значимо выше у пациенток, получавших гозерелин (61,9%), по сравнению с пациентками, не получавшими ГТ (25,8%) (p=0,0092).

В группе пациенток с ЭКЯ, не получавших ГТ, частота рецидивирования ЭКЯ составила 19,7% (12/61), что соответствует данным большинства исследований [N. Ouchi, 2014; L.V. Maul, 2014; K. Koga, 2006; P. Vercellini, 2006], согласно которым частота рецидивирования ЭКЯ у пациенток, не получавших ГТ,

составляет 21,5-30,4% за 2 года. Данные литературы [M. Busacca, 2006], согласно которым частота рецидивирования ЭКЯ составляет 17,4-24,6% за 4 года, связаны с отсутствием строгого отбора пациенток по признаку отсутствия ГТ после оперативного лечения, а также различными критериями определения рецидива.

В группе пациенток с ЭКЯ, получавших гозерелин, частота рецидивирования ЭКЯ составила 17,9% (7/39) ( $p=0,830$ ). По данным проведенных исследований [N. Ouchi, 2014; M.V. Hjordt Hansen, 2014; X. Liu, 2007; K. Koga, 2006] у пациенток, получавших аГнРГ в течение 6 месяцев после оперативного лечения, заболевание не рецидивировало в течение 6 месяцев терапии, однако частота рецидивирования за 3 и 5 лет соответствовала частоте рецидивирования у пациенток, не получавших ГТ. По данным другого исследования [S. Alborzi, 2011], частота рецидивирования НГЭ за 1 год не различалась у пациенток, получавших аГнРГ в течение 2 месяцев, и пациенток, не получавших ГТ. Таким образом, аГнРГ могут только задержать рецидивирование ЭКЯ, но не могут его предотвратить.

В группе пациенток с ЭКЯ, получавших диеногест, рецидивов ЭКЯ не выявлено (0/18) ( $p=0,041$ ). Проведенные исследования [S. Angioni, 2015; N. Ouchi, 2014; M. Harada, 2011; T. Harada, 2009] показали эффективность диеногеста в лечении НГЭ на протяжении 16 месяцев терапии после оперативного лечения. Учитывая механизм действия диеногеста можно предположить, что частота рецидивирования НГЭ увеличится после прекращения терапии. Таким образом, ГТ для профилактики рецидивирования ЭКЯ должна быть назначена в непрерывном режиме и продолжена до планирования беременности.

Проведено изучение зависимости рецидивирования ЭКЯ от клиничко-эндоскопических данных (Таблица 2). Пациентки, получавшие диеногест, были исключены из исследования по выявлению факторов риска рецидивирования ЭКЯ.

Рецидив ЭКЯ через 1,5 года после оперативного лечения сопровождается жалобами только у 52,6% пациенток ( $p<0,0001$ ), а основной жалобой является хроническая тазовая боль (у 31,6% пациенток,  $p=0,014$ ).

## Клинико-anamнестическая характеристика пациенток исследуемых групп

Параметр	Пациентки без рецидива ЭКЯ (n=81)	Пациентки с рецидивом ЭКЯ (n=19)	P-уровень значимости
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )*	20,7 (18,9-22,5)	21,0 (20,3-24,0)	0,259
Возраст менархе (годы)*	13 (12-14)	13,5 (12-14,5)	0,253
Продолжительность менструального цикла (дни)*	28 (28-30)	29 (28-31)	0,850
Длительность менструации (дни)*	5 (4,8-5,5)	5,5 (5-6)	0,084
Возраст во время оперативного вмешательства (годы)**	31,5±5,1	31,5±6,3	0,959
Суммарный диаметр ЭКЯ (см)**	5,00±2,70	8,63±4,97	<b>&lt;0,0001</b>
Двухсторонние ЭКЯ***	38,3% (31)	42,1% (8)	0,758
I-II стадия***	44,4% (36)	15,8% (3)	<b>0,021</b>
III-IV стадия***	55,6% (45)	84,2% (16)	<b>0,021</b>
Оперативные вмешательства по поводу эндометриоза в анамнезе***	11,1% (9)	47,4% (9)	<b>0,00021</b>
Глубокий инфильтративный эндометриоз***	33,3% (27)	26,3% (5)	0,555
Эндометриоидные очаги на брюшине малого таза***	86,4% (70)	68,4% (13)	0,060
Аденомиоз***	34,6% (28)	52,6% (10)	0,144
Спаечный процесс***	67,9% (55)	73,7% (14)	0,624
Хронические тазовые боли до оперативного лечения***	64,2% (52)	63,2% (12)	0,932
Дисменорея до оперативного лечения***	46,8% (38)	36,8% (7)	0,427
ГТ до оперативного лечения***	16,0% (13)	36,8% (7)	<b>0,041</b>
Отягощенная наследственность по эндометриозу***	12,3% (10)	26,3% (5)	0,125

\*данные представлены как медиана и интерквартильный размах, U-тест Манна-Уитни;

\*\*данные представлены как среднее значение±стандартное отклонение, t-тест Стьюдента;

\*\*\*данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток,  $\chi^2$ -тест.

По данным ROC-анализа, суммарный диаметр ЭКЯ >4,5 см (AUC=0,762, 95%ДИ: 0,660-0,863, p<0,0001), III-IV стадия распространения эндометриоза (AUC=0,714, 95%ДИ: 0,591-0,838, p=0,0007) и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе (AUC=0,681, 95%ДИ: 0,561-0,802, p=0,0032) являются значимыми факторами риска рецидивирования ЭКЯ.

При проведении многофакторного анализа с помощью метода логистической регрессии было выявлено, что значимое влияние на рецидивирование ЭКЯ оказывали: суммарный диаметр ЭКЯ и наличие

оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе (AUC=0,863, 95%ДИ: 0,774-0,951, p=0,045; ОШ<sub>кор</sub>(РЭКЯ) в зависимости от суммарного диаметра ЭКЯ = 1,42, 95%ДИ=1,171-1,731; ОШ<sub>кор</sub>(РЭКЯ) в зависимости от наличия оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе = 13,768; 95%ДИ=3,630-52,222). При включении в модель выше указанных предикторов в виде непрерывных величин получена следующая формула прогнозирования рецидивирования ЭКЯ:

$$P(\text{РЭКЯ}) = \left( \frac{1}{1 + e^{-z}} \right)$$

где P (РЭКЯ) – вероятность развития рецидива ЭКЯ; e – основание натурального логарифма (e = 2,72); z = 0,353 x суммарный диаметр ЭКЯ + 2,622 x оперативные вмешательства по поводу эндометриоза в анамнезе (1-да, 0-нет) – 4,549.

Чувствительность для данного уравнения в прогнозировании рецидивирования ЭКЯ составила 93,8%; специфичность – 47,4%; диагностическая точность – 85,0%, AUC = 0,863.

Для выявления ассоциации генотипа и риска развития различных форм НГЭ исследованы некоторые полиморфные локусы (rs4703908:G>C, rs10859871:A>C, rs10965235:C>A) генов *ZNF366*, *VEZT* и *CDKN2B-AS*.

Выявлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа CC локуса rs10859871 и риска развития ЭКЯ (ОШ=5,516; 95%ДИ: 1,774-17,147; p=0,0013), глубокого инфильтративного эндометриоза (ОШ=6,218; 95%ДИ: 1,993-19,397; p=0,00054) и эндометриоза брюшины малого таза (ОШ=4,750; 95%ДИ: 1,291-17,476; p=0,012) (Рисунок 1). Для всех форм НГЭ значение ОШ >1,5, а p<0,05, это значит, что ассоциация достаточно сильная и можно предполагать причинно-следственную связь и потенциальное клиническое применение.

Таким образом, носительство гомозиготного генотипа CC локуса rs10859871 ассоциировано с риском развития НГЭ (ОШ=5,634; 95%ДИ: 1,949-16,288; p=0,00043). Полученные результаты свидетельствуют об аутосомно-рецессивной модели наследования.

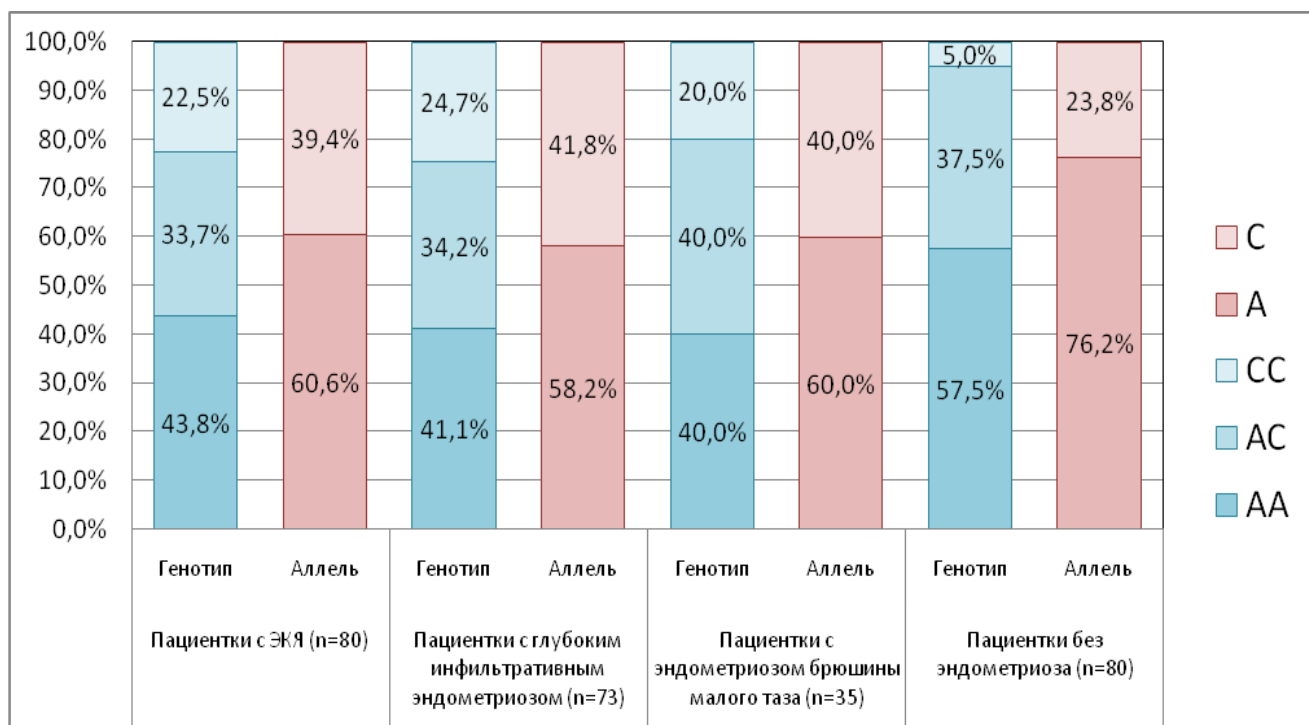


Рисунок 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs10859871 в группах пациенток с НГЭ.

Rs10859871 расположен в регионе 12q22 на 17 kb выше гена *vezatin* (*VEZT*) [S.J. Holdsworth-Carson, 2016; N. Rahmioglu, 2014]. Ген *VEZT* кодирует трансмембранный белок VEZT, который идентифицирован как компонент E-кадгерин-катенинового комплекса адгезионных соединений. Повышение экспрессии VEZT в эпителиальных железах ЭЭ пролиферативной стадии у индивидуумов с генотипом CC [S.J. Holdsworth-Carson, 2016], возможно, способствует увеличению напряженности между плазматической мембраной и актиновым цитоскелетом (межклеточная адгезия), повышая способность пораженного эпителия устанавливать и поддерживать связь с базальной мембраной, таким образом, изменяя адгезивные свойства ЭЭ. Кроме того, VEZT может непосредственно регулировать экспрессию таргетных генов, которые модулируют клеточную адгезию и инвазию [L. Pagliardini, 2015].

Ассоциаций между генотипами локусов rs4703908 и rs10965235 и риском развития НГЭ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование ЭЭ (Таблица 3).

## Частота и структура патологических изменений в эутопическом эндометрии

Параметр	Пациентки с НГЭ (n=188)	Пациентки без эндометриоза (n=80)	P-уровень значимости
Хронический эндометрит	20,7% (39)	10,0% (8)	<b>0,034</b>
Полип эндометрия	20,7% (39)	8,8% (7)	<b>0,017</b>
Гиперплазия эндометрия	4,3% (8)	5,0% (4)	0,787
Патологические изменения	45,7% (86)	23,8% (19)	<b>0,00074</b>

\*данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток,  $\chi^2$ -тест.

Статистически значимых различий в зависимости от наличия/отсутствия аденомиоза и стадии распространения эндометриоза не выявлено ( $p > 0,05$ ).

По данным других исследований [E. Cicinelli, 2017; A. Takebayashi, 2014] частота встречаемости хронического эндометрита значимо выше у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами без этого заболевания, однако абсолютный уровень встречаемости хронического эндометрита в обеих группах значительно выше по сравнению с нашими данными. В другом исследовании [K. Kitaya и T. Yasuo, 2011], хронический эндометрит определен в 11,1% образцов ЭЭ, полученных после гистерэктомии по поводу доброкачественной патологии. Таким образом, расхождения по абсолютному уровню хронического эндометрита можно объяснить более жесткими критериями постановки диагноза, которые использовались в нашем исследовании.

Для следующего этапа исследования были отобраны образцы ЭЭ стадии пролиферации без признаков патологии гиперпластического и воспалительного характера. Проведено транскриптомное исследование (mRNA microarray analysis) ЭЭ от 7 пациенток с НГЭ и 7 пациенток без эндометриоза.

При сравнении транскриптомов ЭЭ пролиферативной стадии пациенток с НГЭ и пациенток без эндометриоза из 14318 транскриптов выявлено повышение экспрессии 27 генов и понижение экспрессии 17 генов. Анализ показал, что исследованные образцы распределялись по двум группам, совпадающим с выборками пациенток: в группе пациенток с НГЭ и группе пациенток без эндометриоза транскрипционная активность генов внутри групп практически не отличалась, а между группами обнаруживались четкие различия (Рисунок 2).



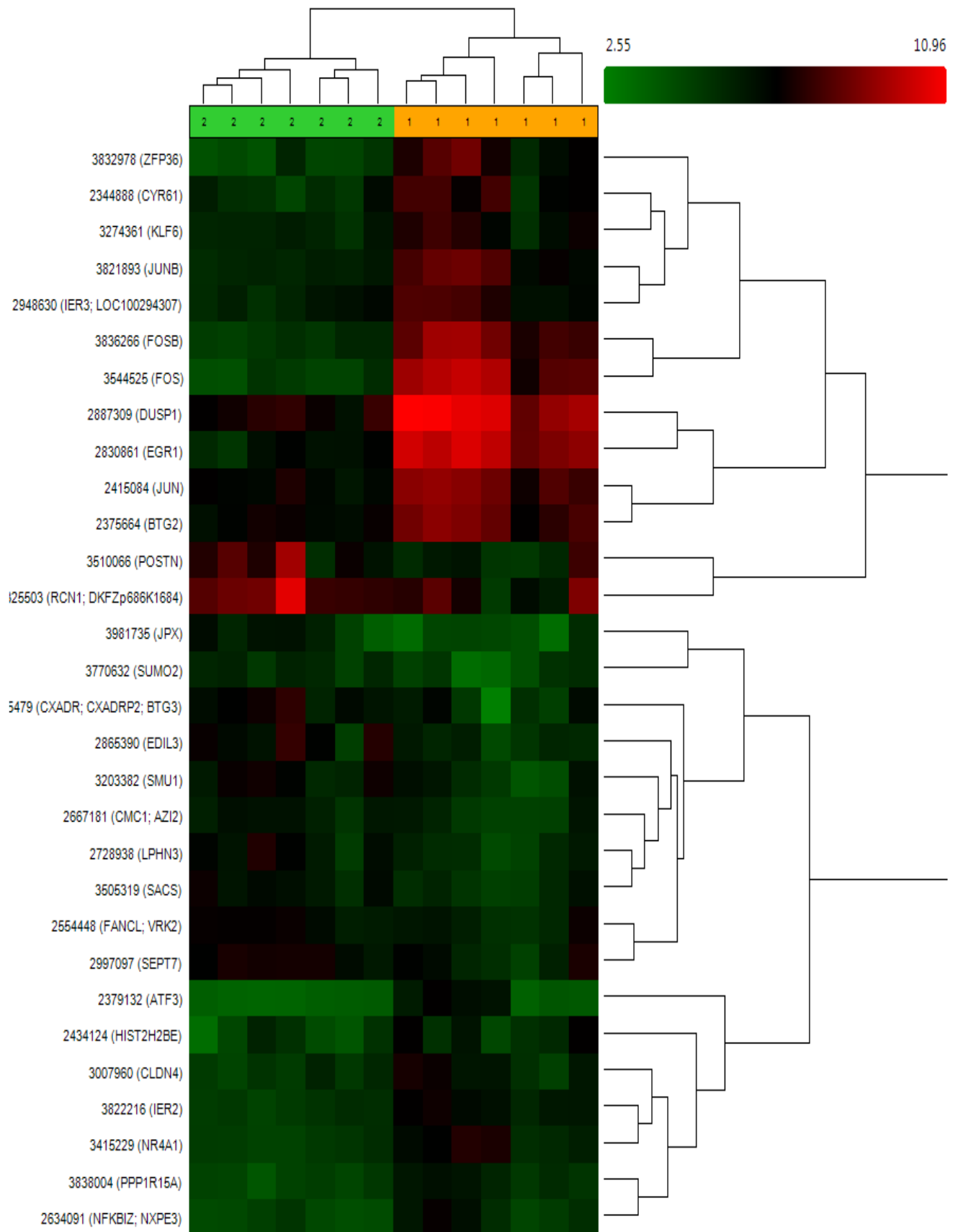


Рисунок 2. Иерархический кластерный анализ эутопического эндометрия пролиферативной стадии пациенток с НГЭ при сравнении с эутопическим эндометрием пролиферативной стадии пациенток без эндометриоза (Изменение экспрессии  $\geq 2,0$ ).

Наиболее значительные различия выявлены в экспрессии следующих генов: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog (*FOS*) – повышение экспрессии в 18,95 раз ( $p=0,000003$ ), early growth response 1 (*EGR-1*) – повышение экспрессии в 10 раз ( $p=0,000137$ ), FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B (*FOSB*) – повышение экспрессии в 9,04 раза ( $p=0,000018$ ), dual specificity phosphatase 1 (*DUSP1*) – повышение экспрессии в 6,96 раз ( $p=0,000320$ ), zinc finger protein 36 (*ZFP36*) – повышение экспрессии в 5,94 раза ( $p=0,000421$ ), jun B proto-oncogene (*JUNB*) – повышение экспрессии в 4,2 раза ( $p=0,001088$ ), jun proto-oncogene (*JUN*) – повышение экспрессии в 3,79 раз ( $p=0,000551$ ), histone cluster 2, H2be (*HIST2H2BE*) – повышение экспрессии в 3,61 раз ( $p=0,006948$ ), forkhead box D4-like 3 (*FOXD4L3*) – понижение экспрессии в 3,42 раза ( $p=0,025882$ ), periostin (*POSTN*) – понижение экспрессии в 3,37 раз ( $p=0,010606$ ) и JPX transcript, XIST activator (non-protein coding) (*JPX*) – понижение экспрессии в 3,15 раз ( $p=0,012632$ ).

Многие из этих генов встречаются в исследованиях [L. Zhao, 2017; J.S. Tamareisis, 2014] по изучению транскрипционного профиля ЭЭ пациенток с НГЭ при помощи других методик полногеномных исследований (гибридизация на микрочипах U133 (Affymetrix, США) и NGS-транскриптомов), таким образом, опубликованные данные подтверждают ценность выявленных нами генов как потенциальных биомаркеров НГЭ.

При исследовании транскриптома ЭЭ определены наиболее «перспективные биомаркеры» на небольшой выборке пациенток. На следующем этапе исследования проведен анализ уровней мРНК кандидатных генов (*FOS*, *EGR-1*, *FOSB*, *DUSP1*, *ZFP36* и *POSTN*) в ЭЭ пролиферативной стадии от 71 пациентки с НГЭ и 46 пациенток без эндометриоза при помощи количественной ОТ-ПЦР (Таблица 4).

## Уровень мРНК кандидатных генов в эутопическом эндометрии

мРНК	Пациентки с НГЭ (n=71)		Пациентки без эндометриоза (n=46)		Р-уровень значимости
	М	ИКР	М	ИКР	
<i>FOS</i>	0,425	0,088-2,144	0,156	0,069-0,399	<b>0,013</b>
<i>EGR-1</i>	0,088	0,048-0,338	0,068	0,036-0,129	<b>0,019</b>
<i>FOSB</i>	0,0077	0,003-0,088	0,0043	0,0026-0,0087	<b>0,035</b>
<i>DUSP1</i>	0,087	0,050-0,249	0,070	0,056-0,133	0,254
<i>ZFP36</i>	0,185	0,112-0,377	0,139	0,102-0,234	<b>0,039</b>
<i>POSTN</i>	0,156	0,082-0,250	0,233	0,105-0,374	0,066

\*данные представлены как медиана (М) и интерквартильный размах (ИКР), U-тест Манна-Уитни.

По данным ROC-анализа в качестве молекулярных маркеров НГЭ могут быть использованы мРНК генов *FOS* (>1,481 о.е., AUC=0,636, 95%ДИ: 0,536-0,736, p=0,0076), *EGR-1* (>0,192 о.е., AUC=0,629, 95%ДИ: 0,528-0,731, p=0,013), *FOSB* (>0,013 о.е., AUC=0,616, 95%ДИ: 0,514-0,717, p=0,026) и *ZFP36* (>0,165 о.е., AUC=0,614, 95%ДИ: 0,512-0,717, p=0,028). Таким образом, определены новые молекулярные маркеры НГЭ в ЭЭ.

Проведено исследование экспрессии *ki-67*, *bcl-2*, *NF-kβ p65*, *COX-2*,  $\beta$ -катенина, *ER-α* и *PR-α* в ЭЭ и капсуле ЭКЯ у пациенток без рецидива ЭКЯ и пациенток с рецидивом ЭКЯ иммуногистохимическим методом.

Для этого этапа исследования отобраны образцы ЭЭ без признаков патологии гиперпластического и воспалительного характера.

Экспрессия *PR-α* в эпителии ЭЭ секреторной стадии у пациенток с рецидивом ЭКЯ (СЗ=285 баллов, М=285, ИКР=280-290) значимо выше по сравнению с пациентками без рецидива ЭКЯ (СЗ=255,6 баллов, М=280, ИКР=270-280) (p=0,043).

Экспрессия *NF-kβ p65* в строме ЭЭ пролиферативной стадии у пациенток с рецидивом ЭКЯ (СЗ=4,33 балла, М=4, ИКР=4-5) значимо выше по сравнению с пациентками без рецидива ЭКЯ (СЗ=3,66 баллов, М=4, ИКР=3-4) (p=0,048).

По данным ROC-анализа для прогнозирования рецидивирования ЭКЯ может быть использовано исследование экспрессии *PR-α* (>280 баллов, AUC=0,833, 95%ДИ: 0,628-1,000, p=0,0015) в эпителиальном компоненте ЭЭ

секреторной стадии и NF-к $\beta$  p65 (>4 баллов, AUC=0,705, 95%ДИ: 0,526-0,884, p=0,025) в стромальном компоненте ЭЭ пролиферативной стадии.

Экспрессия ki-67, bcl-2, COX-2,  $\beta$ -катенина и ER- $\alpha$  в ЭЭ значимо не различается между исследуемыми группами пациенток (p>0,05).

Экспрессия ki-67, bcl-2, NF-к $\beta$  p65, COX-2,  $\beta$ -катенина, ER- $\alpha$  и PR- $\alpha$  в капсуле ЭКЯ представлена в Таблице 5.

Таблица 5

### Экспрессия исследуемых факторов в капсуле ЭКЯ

Фактор / локализация	Пациентки без рецидива ЭКЯ (n=29)		Пациентки с рецидивом ЭКЯ (n=19)		P-уровень значимости
	М	ИКР	М	ИКР	
ER- $\alpha$ строма	270	260-270	270	270-270	0,414
ER- $\alpha$ эпителий	270	170-280	250	240-270	0,813
PR- $\alpha$ строма	280	270-280	270	250-280	0,130
PR- $\alpha$ эпителий	10	10-20	220	220-250	<b>0,023</b>
Ki-67 строма	10%	10-15%	10%	5-14,3%	0,465
Ki-67 эпителий	5%	2-13,8%	0%	5-12,5%	0,067
Bcl-2 строма	0	0-0,10	0	0-0,75	0,805
Bcl-2 эпителий	0	0-1	1	0,25-1,00	0,273
NF-к $\beta$ p65 строма	4	3-4	3	2-3	<b>0,0051</b>
NF-к $\beta$ p65 эпителий	5	5-5	5	4-5	0,301
COX-2 строма	1	1-2	0	0-0	<b>0,0012</b>
COX-2 эпителий	3	3-3	3	2,5-3	0,417
$\beta$ -катенин строма	2	1-2	3	2-3	<b>0,013</b>
$\beta$ -катенин эпителий	3	3-3	3	3-3	0,885

\*данные представлены как медиана (М) и интерквартильный размах (ИКР), U-тест Манна-Уитни.

По данным ROC-анализа для прогнозирования рецидивирования ЭКЯ может быть использовано исследование экспрессии PR- $\alpha$  (>20 баллов, AUC=0,769, 95%ДИ: 0,558-0,980, p=0,013) в эпителиальном компоненте капсулы ЭКЯ и NF-к $\beta$  p65 ( $\leq$ 3 баллов, AUC=0,773, 95%ДИ: 0,617-0,929, p=0,0006), COX-2 ( $\leq$ 0 баллов, AUC=0,815, 95%ДИ: 0,680-0,950, p<0,0001) и  $\beta$ -катенина (>2 баллов, AUC=0,752, 95%ДИ: 0,582-0,921, p=0,0036) в стромальном компоненте капсулы ЭКЯ.

### ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение пациенток с ЭКЯ, включающее хирургическое удаление ЭКЯ и очагов НГЭ лапароскопическим доступом с последующей ГТ,

является эффективным как в уменьшении жалоб на хронические тазовые боли в 80,8%, диспареунию в 100%, дисменорею в 87,5% и меноррагию в 85,8%, так и в восстановлении репродуктивной функции в 61,9% и профилактике рецидивирования ЭКЯ в 80,3%.

2. Факторами риска рецидивирования ЭКЯ являются: суммарный диаметр ЭКЯ >4,5 см, III-IV стадия распространения эндометриоза и наличие оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе. Частота рецидивирования ЭКЯ за период наблюдения 1,5 года после оперативного лечения у пациенток, не получавших ГТ, составляет 19,7%, у пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев, – 17,9% ( $p=0,830$ ) и у пациенток, получавших диеногест в дозе 2 мг в течение 12 месяцев, рецидивирования ЭКЯ не наблюдалось ( $p=0,041$ ).

3. Частота наступления беременности за период наблюдения 1,5 года после оперативного лечения у пациенток, получавших гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев, составляет 61,9%, частота наступления беременности у пациенток, не получавших ГТ, составляет 25,8% ( $p=0,0092$ ).

4. Анализ частот генотипов по локусу rs10859871 в группе пациенток с НГЭ по сравнению с группой пациенток без эндометриоза показал, что носительство гомозиготного генотипа CC локуса rs10859871, расположенного вблизи гена *VEZT*, ассоциировано с риском развития НГЭ (ОШ=5,634; 95%ДИ: 1,949-16,288;  $p=0,00043$ , аутосомно-рецессивная модель наследования).

5. Частота хронического эндометрита и полипов эндометрия значимо выше у пациенток с НГЭ (20,7% и 20,7%) по сравнению с пациентками без эндометриоза (10,0% и 8,8%,  $p=0,034$  и  $p=0,017$ ) и не зависит от стадии распространения эндометриоза по классификации ASRM 1996 г.

6. По данным транскриптомного исследования и количественной ОТ-ПЦР в ЭЭ пролиферативной стадии пациенток с НГЭ повышена экспрессия генов *FOS* ( $p=0,013$ ), *EGR-1* ( $p=0,019$ ), *FOSB* ( $p=0,035$ ) и *ZFP36* ( $p=0,039$ ). Значимыми молекулярными маркерами НГЭ в ЭЭ являются уровни мРНК генов *FOS* >1,481 о.е., *EGR-1* >0,192 о.е., *FOSB* >0,013 о.е. и *ZFP36* >0,165 о.е.

7. В капсуле ЭКЯ у пациенток с рецидивом ЭКЯ повышена экспрессия PR- $\alpha$  ( $p=0,023$ ) в эпителиальном компоненте и  $\beta$ -катенина ( $p=0,013$ ) в стромальном компоненте и понижена экспрессия NF- $\kappa$ B p65 ( $p=0,0051$ ) и COX-2 ( $p=0,0012$ ) в стромальном компоненте. В ЭЭ у пациенток с рецидивом ЭКЯ повышена экспрессия PR- $\alpha$  ( $p=0,043$ ) в секреторную стадию в эпителиальном компоненте и NF- $\kappa$ B p65 ( $p=0,048$ ) в пролиферативную стадию в стромальном компоненте. Значимыми молекулярными предикторами рецидивирования ЭКЯ являются уровни экспрессии PR- $\alpha$   $>20$  баллов, NF- $\kappa$ B p65  $\leq 3$  баллов, COX-2  $\leq 0$  баллов и  $\beta$ -катенина  $>2$  баллов в капсуле ЭКЯ и PR- $\alpha$   $>280$  баллов в секреторную стадию и NF- $\kappa$ B p65  $>4$  баллов в пролиферативную стадию в ЭЭ.

8. Капсула ЭКЯ характеризуется понижением экспрессии ER- $\alpha$  в эпителиальном компоненте у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p<0,0001$ ) и пациенток без рецидива ЭКЯ ( $p=0,00036$ ), PR- $\alpha$  в стромальном и эпителиальном компонентах у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p=0,020$ ,  $p=0,00087$ ) и в эпителиальном компоненте у пациенток без рецидива ЭКЯ ( $p<0,0001$ ), ki-67 в стромальном и эпителиальном компонентах у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p=0,00098$ ,  $p<0,0001$ ) и пациенток без рецидива ЭКЯ ( $p=0,0012$ ,  $p<0,0001$ ), bcl-2 в эпителиальном компоненте у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p=0,0017$ ) и в стромальном компоненте у пациенток без рецидива ЭКЯ ( $p=0,023$ ) и NF- $\kappa$ B p65 в стромальном компоненте у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p=0,00086$ ), а также повышением экспрессии COX-2 в стромальном и эпителиальном компонентах у пациенток без рецидива ЭКЯ ( $p<0,0001$ ,  $p=0,0011$ ) и  $\beta$ -катенина в стромальном компоненте у пациенток с рецидивом ЭКЯ ( $p=0,018$ ).

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ЭКЯ рекомендовано проводить комплексное лечение, включающее полное хирургическое удаление капсулы кисты в пределах здоровых тканей и иссечение всех видимых эндометриоидных гетеротопий с последующим назначением ГТ.

2. Высокая частота рецидивирования ЭКЯ (19,7% у пациенток, не получавших ГТ) и наличие жалоб только у 52,6% пациенток с рецидивом ЭКЯ за период 1,5

года после оперативного лечения подчеркивает важность профилактики рецидивирования и необходимость регулярных обследований пациенток в послеоперационном периоде, что поможет избежать повторного хирургического вмешательства и сохранить фертильность.

3. ГТ пациенткам с ЭКЯ в послеоперационном периоде необходимо назначать индивидуализировано в зависимости от возраста, жалоб и состояния репродуктивной системы пациентки, суммарного диаметра ЭКЯ, стадии распространения эндометриоза по классификации ASRM 1996 г., наличия/отсутствия оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в анамнезе, а также иммуногистохимического профиля капсулы ЭКЯ и/или ЭЭ. При наличии факторов риска рецидивирования ЭКЯ и незаинтересованности в реализации репродуктивной функции рекомендовано биобанкирование ооцитов и последующее назначение пролонгированной ГТ: диеногест в дозе 2 мг в непрерывном режиме. При наличии факторов риска рецидивирования ЭКЯ, возрасте до 35 лет, нормальном овариальном резерве и желании реализовать репродуктивную функцию рекомендовано назначение аГнРГ: гозерелин в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней в течение 3-6 месяцев. При отсутствии факторов риска рецидивирования ЭКЯ и желании реализовать репродуктивную функцию рекомендовано планирование беременности в естественном цикле через 3-6 месяцев после оперативного лечения. При отсутствии факторов риска рецидивирования ЭКЯ и незаинтересованности в реализации репродуктивной функции может быть рекомендована контрацепция до планирования беременности.

4. Для прогнозирования рецидивирования ЭКЯ может быть использована разработанная формула прогноза:

$$P(\text{РЭКЯ}) = \left( \frac{1}{1 + e^{-z}} \right)$$

где P (РЭКЯ) – вероятность развития рецидива ЭКЯ; e – основание натурального логарифма (e = 2,72); z = 0,353 x суммарный диаметр ЭКЯ + 2,622 x оперативные вмешательства по поводу эндометриоза в анамнезе (1-да, 0-нет) – 4,549.

5. Гомозиготный генотип CC локуса rs10859871 является генетическим маркером развития НГЭ, что позволяет включить данный локус в программу скринингового обследования молодых женщин для выявления вероятности развития НГЭ.

6. В качестве молекулярных маркеров для малоинвазивной диагностики НГЭ в клинической практике могут быть использованы мРНК генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36*. Создание и внедрение в клиническую практику диагностических систем на основе количественной ОТ-ПЦР по детекции мРНК этих генов в ЭЭ позволит оптимизировать раннюю диагностику НГЭ.

7. Иммуногистохимическое исследование экспрессии PR-α, NF-κβ p65, COX-2 и β-катенина в капсуле ЭКЯ и PR-α и NF-κβ p65 в ЭЭ позволит сразу после оперативного лечения определять пациенток с высоким риском рецидивирования ЭКЯ и оптимально индивидуализировать послеоперационную тактику ведения пациенток с ЭКЯ.

8. Обследование и ведение пациенток с НГЭ рекомендовано проводить в соответствии с разработанным алгоритмом.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Омиксные технологии в исследовании патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / **Е.Ю. Тихончук**, О.С. Непша, Л.В. Адамян, М.В. Кузнецова // **Проблемы репродукции.** – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 110-122.

2. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / **Е.Ю. Тихончук**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – № 11. – С. 42-48.



3. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / **Е.Ю. Тихончук**, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – № 12. – С. 87-95.

4. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / **Е.Ю. Тихончук**, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян // **Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2017 – С. 45-47.**

5. Ассоциация между частотами встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в генах ZNF366 и VEZT и риском развития наружного генитального эндометриоза: данные по российской популяции / **Е.Ю. Пшеничнюк**, М.В. Кузнецова, О.В. Бурменская, Т.О. Кочеткова, О.С. Непша, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // **Материалы XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии – Москва, 2017 – С. 35-37.**

6. Различия экспрессии генов в эутопическом эндометрии от женщин с эндометриоидными кистами яичников и без этого заболевания / **Е.Ю. Пшеничнюк**, М.В. Кузнецова, О.В. Бурменская, О.С. Непша, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // **Материалы XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии – Москва, 2017 – С.49-50.**

7. Ассоциация между частотами встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов в генах ZNF366 и VEZT и риском развития наружного генитального эндометриоза: данные по российской популяции / **Е.Ю. Пшеничнюк**, М.В. Кузнецова, О.В. Бурменская, Т.О. Кочеткова, О.С. Непша, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология.** – 2017. – № 6. – С. 64-73.

8. Исследование экспрессии генов в эутопическом эндометрии женщин с эндометриоидными кистами яичников / М.В. Кузнецова, **Е.Ю. Пшеничнюк**, О.В. Бурменская, А.В. Асатурова, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // **Акушерство и гинекология.** – 2017. – №8. – С. 93-102.

9. Транскриптомные особенности эутопического эндометрия женщин с эндометриозом: потенциальные биомаркеры эндометриоза / **Е.Ю. Пшеничнюк**, М.В. Кузнецова, О.В. Бурменская, А.В. Асатулова, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // *Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2018 – С. 68-69.*

10. Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения / **Е.Ю. Пшеничнюк**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян // *Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2018 – С. 70-71.*

11. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоидных кист яичников / **Е.Ю. Пшеничнюк**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян, Н.В. Зайцев // **Акушерство и гинекология.** – 2018. – №3. – С. 84-95.

12. Immunohistochemical predictive factors for recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision / **E.Yu. Pshenichnyuk**, A.V. Asaturova, L.V. Adamyan, N.V. Zaytsev // *The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology – Florence, 2018. – P. 268.*

13. Identification of global transcriptome abnormalities in eutopic endometria of women with endometriosis: potential biomarkers of endometriosis / **E.Yu. Pshenichnyuk**, M.V. Kuznetsova, O.V. Bourmenskaya, A.V. Asaturova, D.Yu. Trofimov, L.V. Adamyan // *The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology – Florence, 2018. – P. 269.*

14. Прогнозирование раннего рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения: факторы риска и профилактики / **Е.Ю. Пшеничнюк**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян, Н.В. Зайцев // **Проблемы репродукции.** – 2018. – Т. 24, №2. – С. 97-107.

15. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоидных кист яичников / **Е.Ю. Пшеничнюк** // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2018» – Москва, 2018. – 74496.*

16. Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения / **Е.Ю. Пшеничнюк**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян // Материалы XXXI Международного конгресса с курсом эндоскопии – Москва, 2018 – С. 52-53.

17. Повышение экспрессии генов *FOS*, *EGR-1*, *FOSB* и *ZFP36* в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом: потенциальные биомаркеры эндометриоза / **Е.Ю. Пшеничнюк**, М.В. Кузнецова, О.В. Бурменская, А.В. Асатулова, Д.Ю. Трофимов, Л.В. Адамян // Материалы XXXI Международного конгресса с курсом эндоскопии – Москва, 2018 – С. 16-17.

18. Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников после лапароскопического оперативного лечения / **Е.Ю. Пшеничнюк**, А.В. Асатулова, Л.В. Адамян, Н.В. Зайцев // **Архив патологии.** – 2018. – Т. 40, №4. – С. 14-20.

## Алгоритм обследования и ведения пациенток с НГЭ до и после оперативного лечения

