

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Мамедова Айнур Эльхан кызы

**Улучшение качества диагностики распространённости
эндометриоза яичников**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Леваков Сергей Александрович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Классификация эндометриоза.....	12
1.2. Гистологические характеристики эндометриоза яичников.....	15
1.3. Клиническая картина заболевания	17
1.4. Диагностика эндометриоза.....	19
1.5. Биомаркеры эндометриоза.	21
1.6. Методы лечения эндометриоза.....	22
1.7. Механизмы онкотрансформации.....	25
1.8. Понятие о длинных некодирующих РНК.....	26
1.8.1. Связь длинных некодирующих РНК и эндометриоза	27
1.8.2. Malat1: физиологические и патофизиологические функции.....	28
1.8.3. LincROR характеристики и механизмы.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Материал исследования.....	37
2.1.1. Ретроспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников	37
2.1.2. Проспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников	40
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клинико-анамнестическое исследование.....	42
2.2.2. Лабораторные исследования.....	44
2.2.3. Инструментальные исследования.....	44
2.2.4. Гистологическое исследование.....	44
2.2.5. Молекулярно-генетическое исследование	46
2.3. Статистическая обработка результатов	48

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1. Результаты ретроспективного анализа (клиническая характеристика ретроспективной выборки).....	51
3.2. Выявление клиничко-анамнестических маркеров послеоперационного рецидива заболевания.....	73
3.3. Клиническая характеристика пациентов из группы проспективного анализа.....	80
3.4. Диагностические и прогностические значения уровней днРНК при эндометриозе яичников.....	91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Опрос женщин, оперированных по поводу гинекологических заболеваний (анкетирование)	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся разрастанием ткани, родственной эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки [31]. Распространённость эндометриоза составляет от 10 до 15% среди всех женщин, также он присутствует у 70% женщин с синдромом хронической тазовой боли [11].

По частоте поражения половой системы локализация эндометриоидных гетеротопий в яичниках занимает второе место [16, 22, 21]. Эндометриоз яичников (ЭЯ) часто приводит к нарушению репродуктивной функции и распространению патологического процесса. Нередко при данной патологии, несмотря на проводимое хирургическое и гормональное лечение, наблюдаются рецидивы заболевания [233, 4]. Кроме того, до сих пор остаётся спорным вопрос о возможной малигнизации эндометриоза яичников. Частота малигнизации данного заболевания составляет 1–13% [3, 7, 15, 196]. Таким образом, ранняя диагностика эндометриоидных поражений яичников и прогнозирование их дальнейшего развития в зависимости от тяжести заболевания являются актуальными в настоящее время для того, чтобы выбрать оптимальный способ лечения, предупредить возможные рецидивы заболевания и восстановить репродуктивную функцию.

В настоящее время в диагностике эндометриоза яичников используются как неинвазивные методы визуализации заболевания, так и инвазивные оперативные вмешательства. Данное заболевание важно не только вовремя правильно диагностировать для сохранения качества жизни и репродуктивной функции пациентки, но и определить, насколько активным оно является, степень его распространённости и способность к рецидивированию. Относительно этих вопросов особый интерес в последние годы заслужили длинные некодирующие РНК (днРНК).

ДнРНК являются большой группой некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов. ДнРНК, как факторы регуляции, играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т.д. [45]. В последнее время результаты многих исследований показали также их существенную роль в канцерогенезе [188]. Эндогенные днРНК могут секретироваться опухолевыми клетками в биологические жидкости человека в виде микровезикул, экзосом или белковых комплексов, образуя тем самым циркулирующие днРНК, которые не деградируют под воздействием РНК и находятся в стабильном состоянии. По сравнению с традиционными биомаркерами, такими как белки, циркулирующие днРНК имеют ряд преимуществ, которые позволяют рассмотреть их в качестве новых потенциальных биомаркеров при различных заболеваниях, а также определить глубину инвазии патологического очага в здоровую ткань [118]. Была замечена аберрантная экспрессия днРНК у больных раком. В этом контексте эндогенные днРНК могут регулировать основные характеристики раковых клеток, контролируя экспрессию онкогенов, связанных с их супрессивными и онкогенными функциями. Следовательно, циркулирующие днРНК могут быть конкурентными биомаркерами и при раковых заболеваниях, в том числе при эндометриоз-ассоциированном раке яичников [223]. Знания молекулярных механизмов, с помощью которых днРНК способствуют развитию эндометриоза яичников и эндометриоз-ассоциированного рака, улучшат наше понимание в этиологии, глубине инвазии и распространении неопластического процесса, возникновении рецидивов, откроют горизонты для разработки новых биомаркеров с дальнейшим прогнозированием лечения и ведения пациентов.

Учитывая отсутствие на сегодняшний день чётких специфических диагностических маркеров эндометриоидного поражения яичников, особенно на ранних стадиях, планируется найти таковые с помощью днРНК. Актуальность поиска специфичных маркеров эндометриоза яичников подчёркивается высокой степенью прогрессирования заболевания в тяжёлые, запущенные случаи, приводящие к уменьшению репродуктивного потенциала у пациенток

фертильного возраста, хроническому болевому синдрому, а также риску малигнизации.

Степень разработанности темы исследования

Эндогенные днРНК могут секретироваться опухолевыми клетками в биологические жидкости человека в виде микровезикул, экзосом или белковых комплексов, образуя тем самым циркулирующие днРНК, которые не деградируют под воздействием внешних факторов и находятся в стабильном состоянии. По сравнению с традиционными биомаркерами, такими, как белки, циркулирующие днРНК имеют ряд преимуществ, которые позволяют рассмотреть их в качестве новых потенциальных биомаркеров при различных заболеваниях, а также определить глубину инвазии патологического очага в здоровую ткань. Циркулирующие днРНК могут быть конкурентными биомаркерами и при эндометриоз-ассоциированном раке яичников. Знания молекулярных механизмов, с помощью которых днРНК способствуют развитию эндометриоза яичников и эндометриоз-ассоциированного рака, улучшат наше понимание в этиологии, распространении и глубине инвазии и неопластического процесса, возникновении рецидивов, откроют горизонты для разработки новых биомаркеров с дальнейшим прогнозированием лечения и ведения пациентов.

Цель исследования

Усовершенствовать качество диагностики эндометриоидных кист яичников на основании клинико-anamnestических и гистологических данных, а также анализа днРНК при диагностике эндометриоза яичников у женщин фертильного возраста.

Задачи исследования

1. Определить наиболее существенные факторы риска прогрессирования и рецидивирования эндометриоидных кист яичников.
2. Выявить частоту успешных результатов беременности и родов у пациенток с эндометриоидными кистами яичников после оперативного лечения в зависимости от тяжести течения заболевания.
3. Осуществить синтез специфических днРНК MALAT1 и LincROR на основании применения молекулярно-генетического метода исследования и провести сравнительный анализ уровня их экспрессии в исследуемых группах.
4. Разработать прогностическую модель риска рецидивирования и злокачественной трансформации эндометриоза яичников на основании клинко-анамнестических, гистологических и молекулярно-генетических критериев.

Научная новизна

Научное исследование предлагает выявление не исследованных ранее молекулярно-генетических маркёров эндометриоидных поражений яичников, облегчая диагностику заболевания и определяя риск рецидива. Определены наиболее существенные факторы риска развития и рецидивирования заболевания. Представлены гистологические типы эндометриоидных кист, определена взаимосвязь между этими типами и риском рецидивирования. Определена прогностическая значимость клинко-анамнестического метода исследования в виде анкетирования у пациенток в отсроченном периоде после хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование днРНК у пациенток с эндометриозом яичников позволяет не только существенно улучшить диагностику степени инвазии на этапе хирургического лечения, но и определить дальнейшую тактику ведения

пациенток в зависимости от репродуктивных планов и стратифицировать риск рецидива. В рамках данной работы определены рубежные значения прогностически значимых днРНК, которые позволяют максимально рано заподозрить рецидив и исходя из этого персонифицировать длительность послеоперационной терапии.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных с использованием современных молекулярно-генетических методов диагностики у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, сравнение их с тканью яичников, пораженной аденокарциномой и условно здоровых пациенток. Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов).

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития и прогрессирования эндометриоидных кист яичников зависит от длительности течения заболевания, возраста наступления менархе, ИМТ, наличия пролиферативных состояний в организме и артериальной гипертензии, внутриматочных вмешательств, наследственности, курения;

2. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников выявлено достоверное понижение уровня экспрессии специфических длинных некодирующих РНК LincROR и повышение уровня MALAT1, причём выявленные изменения более выражены у пациенток с сочетанной патологией эндометриоидных кист с внутренним эндометриозом и/или миомой матки, возникновение которых тесно коррелирует с эпителиально-мезенхимальным переходом

3. Разработанная методика расчёта риска развития и рецидивирования эндометриoidных кист яичников позволит улучшить качество диагностики распространённости эндометриоза яичников, определяя персонализированный подход к лечению пациенток в зависимости от степени активности заболевания;

4. На основании разработанного алгоритма анкетирования пациенток представляется возможным оценить результаты оперативного лечения: наступления успешных беременностей и родов и наличие рецидивов эндометриоза яичников в течение трёх лет, а также взять пациенток под строгий динамический контроль из группы высокого риска ввиду потенциальной неопластической трансформации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 4 и 5 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обеспечена использованием современных методик сбора и обработки информации, точных и соответствующих поставленным задачам методов статистического анализа, позволяющих осуществить коррекцию оцениваемых параметров и вносить поправки на действие влияющих факторов в их многообразии.

Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Научно-практической конференции с международным участием «Зарождение жизни» (Москва, 27 марта 2019 года); на XXXIII Зимней международной молодёжной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 8–11 февраля 2021 года).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры акушерства и гинекологии Института повышения квалификации ФГБУ ФНКЦ ФМБА России и врачей гинекологического отделения Филиал № 1 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр минэкономразвития России» (протокол № протокол № 02-01 от 08.02.2023).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований внедрены в практику гинекологического отделения ФГБУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России, а также внедрены в программу преподавания кафедры акушерства и гинекологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и кафедры для обучения ординаторов, аспирантов и врачей акушеров-гинекологов, проходящих циклы повышения квалификации, а также на выездных циклах кафедр.

Личный вклад автора в получение результатов

Лично автором проводилось заполнение разработанных для данного исследования регистрационных карт учёта анамнестических данных, отбор архивных наблюдений для проведения клинико-анамнестического этапа исследования, оценка суммарных результатов и определение выводов работы. В полном объёме произведён отбор пациенток для проспективного этапа исследования, интраоперационный забор биоматериала, его фиксация и доставка

в лабораторию для постановки полимеразной цепной реакции для поиска специфических длинных некодирующих РНК и определение изменения их экспрессии во всех исследуемых группах. Автором самостоятельно проведён библиографический поиск и анализ литературных источников по теме исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 3 – иные публикации по теме диссертационного исследования, 3 публикации в сборнике материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 238 источника, из них 27 отечественных и 211 иностранных, и приложения. Работа содержит 52 таблицы и 40 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эндометриоз является хроническим, эстроген-зависимым, прогрессирующим заболеванием, характеризующийся наличием эндометриоидной ткани, желёз и стромы вне полости матки [21]. Оценка частоты встречаемости эндометриоза в популяции сильно различается. Это сложное комплексное заболевание, поражающее примерно 10% женщин репродуктивного возраста, оказывает сильные последствия на жизнь многих пациентов [200].

Чаще всего при эндометриозе поражаются яичники, маточные трубы и тазовая брюшина [76]. Эндометриоз является доброкачественным заболеванием, однако существует риск малигнизации, что в ряде случаев оправдывает радикальное лечение [22].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что у нерожавших женщин и женщин с короткими и обильными менструациями повышен риск развития эндометриоза. Эти эпидемиологические данные поддерживают этиологическую гипотезу менструального рефлюкса в развитии эндометриоза [181].

Патогенез данного заболевания ассоциирован с мультилокусной имплантацией эндометридно-подобных клеток, сопровождающееся их повышенной пролиферацией, миграцией и стимуляцией ангиогенеза и нейрогенеза [20]. Наиболее часто заболевание затрагивает женщин в фертильном возрасте и пременопаузе [70, 122].

1.1. Классификация эндометриоза

За всю историю изучения эндометриоза была предложена не одна классификация, характеризующая эндометриоз по различным параметрам ввиду многоликости проявления заболевания: клиническим, интраоперационным, ультразвуковым, рентгенологическим, гистологическим и др. Однако до сих пор нет единого международного подхода в классификации данного заболевания,

позволяющее всецело стадировать эндометриоз. Поэтому, как правило, клиницистами используются одновременно несколько классификаций.

Классификация Американского Общества Репродуктивной Медицины (RASRM)

Система классификации RASRM основана на результатах интраоперационного обследования и учитывает перитонеальный эндометриоз, эндометриоз яичников, облитерацию заднего свода, спайки яичников и спайки маточных труб [48]. В частности, баллы присваиваются очагам эндометриоза в брюшине и яичниках с использованием баллов, соответствующих размеру очагов поражения. По аналогии, баллы также присваиваются за спайки на яичниках и фаллопиевых трубах. Дополнительные баллы присваиваются за частичную или полную облитерацию заднего свода. Наконец, присвоенные баллы суммируются и получается значение, классифицирующее заболевание на одну из четырёх стадий:

- 1) стадия 1 (минимальный эндометриоз): 1–5 баллов;
- 2) стадия 2 (лёгкий эндометриоз): 6–15 баллов;
- 3) стадия 3 (умеренный эндометриоз): 16–40 баллов;
- 4) стадия 4 (тяжёлый эндометриоз): > 40 баллов.

Система классификации эндометриоза RASRM является наиболее широко используемой во всем мире. Для медицинских работников она достаточно проста в применении, а пациентам её легко понять.

Классификация ENZIAN

Классификация ENZIAN была разработана в качестве дополнения к баллам RASRM с учётом того, что очаги поражения разделены на три локализации: [112]

- 1) А: влагалище, ректо-вагинальная перегородка;
- 2) В: маточно-крестцовые связки по отношению тазовой стенке (ВВ: двустороннее поражение);
- 3) С: прямая кишка и сигмовидная кишка.

Тяжесть заболевания классифицируется как:

- 1) 1-я степень: инвазия <1 см;
- 2) 2-я степень: инвазия 1–3 см;

3) 3-я степень: инвазия >3 см

Глубокая инвазия эндометриоза за пределы малого таза и инвазия органов классифицируется отдельно:

- FA: аденомиоз;
- FB: инвазия мочевого пузыря;
- FU: эндометриоз мочеочника;
- FI: эндометриоз кишечника (включает все отделы);
- FO: другие места.

Приставка «F» означает «далёкий», т. е. относящийся к отдалённым забрюшинным структурам. Оценку ENZIAN, описывающую глубокий инфильтративный эндометриоз, можно считать дополняющей оценку классификации RASRM. Преимущества классификации ENZIAN связаны с точным описанием поражения забрюшинных структур и тем фактом, что эндометриоидные поражения могут быть описаны до операции.

Индекс фертильности при эндометриозе (EFI)

EFI направлен на прогнозирование вероятности наступления беременности у пациенток с хирургически подтверждённым эндометриозом, которые планируют зачатие без ЭКО. EFI – это система подсчёта баллов, которая включает оценку распространённости эндометриоза (состояние матки и придатков) на начало оперативного вмешательства и по его завершении [237]. Рассматриваются следующие результаты хирургического вмешательства: оценка поражений эндометриоза RASRM (т.е. без учёта спаек), общая оценка RASRM и функциональная оценка, определяемая хирургом для каждой маточной трубы, фимбрий и яичников в двустороннем порядке (нормальная, лёгкая дисфункция, умеренная дисфункция, тяжёлая дисфункция, отсутствует или не функционирует). Из анамнестических факторов учитываются возраст пациента (≤ 35 лет, 36–39 лет, ≥ 40 лет), продолжительность бесплодия (≤ 3 лет, > 3 лет) и предшествующая беременность (исходы предшествующей беременности) [192, 29]. Результаты хирургического вмешательства и анамнестические факторы дают каждый балл. Два балла суммируются для получения баллов EFI. Оценка EFI

колеблется от 0 до 10, при этом 0 соответствует худшему прогнозу, а 10 – лучшему прогнозу.

Российская классификация эндометриоза яичников

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации эндометриоз яичников подразделяется на 4 стадии в зависимости от глубины инвазии и распространения эндометриоидных поражений в малом тазу и наличия спаечного процесса [27]:

1) стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

2) стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

3) стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшое поражение контралатерального яичника). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

4) стадия IV – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс [1].

1.2. Гистологические характеристики эндометриоза яичников

Морфологически эндометриоз разнообразен. Макроскопически эндометриоидные инвазии могут быть полиплоидными, с инвазией в подбрюшинную соединительную ткань; они также могут образовывать кистозные структуры или образовывать фиброзные и воспалительные поражения; их цвет

может быть красным, желтым, коричневым или черным. Атипичный эндометриоз, являющийся промежуточным звеном между «доброкачественным эндометриозом» и эндометриоз-ассоциированным раком, гистологически визуализируется как классические черные поражения. Более того, поражения, описанные как атипичные, связаны с более высокой активностью эндометриоза [28].

Адамян Л.В. с соавт. подразделяют ЭЯ на поверхностную и глубокую формы. Среди глубоких форм выделяют узловую и кистозный варианты [1, 4, 6]. Кистозная форма ЭЯ представляет собой так называемые эндометриомы, или «шоколадные кисты» [4, 46].

В настоящее время в России принято выделять следующие гистологические варианты ЭЯ в зависимости от преобладания основного компонента: железистый; кистозный (макро- и микрокистозный); железисто-кистозный; стромальный [17].

Железистый вариант ЭЯ характеризуется отсутствием сформированной кисты и наличием на поверхности или на различной глубине в ткани яичников мелких и точечных темно-коричневых или темно-красных очагов. Очаги представлены железисто-стромальными эндометриоидными гетеротопиями с локализацией в корковом слое яичников. Помимо функциональной активности, так же обнаруживаются ранние этапы ангиогенеза и фиброобразования цитогенной стромы.

Кистозный вариант ЭЯ имеет толстую плотную фиброзную стенку с густым темно-коричневым содержимым и шероховатой внутренней поверхностью. Стенка кисты образована фиброзной тканью с различной степенью зрелости с участками грубого фиброза и гиалиноза. Особенностью кистозного варианта ЭЯ является наличие в стенке кисты в элементы фиброза, гемосидероза, гемосидерофагов, ксантомных клеток. Это определяет направленный поиск эндометриоидных структур – эндометриального эпителия и цитогенной стромы.

Основным отличием морфогенеза железисто-кистозного варианта ЭЯ от кистозного является то, что для железисто-кистозного ЭЯ характерна прогрессия с распространением процесса на интрамуральный отдел ткани

яичника и возможность последующей многоочаговой железисто-кистозной и кистозной трансформации за пределами коркового слоя с субтотальным поражением яичника.

Благодаря изучению динамики морфогенеза стало возможным дифференцировать ЭЯ на гистологические типы в зависимости от стадии роста и развития: растущий (пролиферирующий); стабильный (фиброзный); регрессирующий (дистрофический); эндометриоз опухолевого превращения (малигнизированный) [13].

1.3. Клиническая картина заболевания

Клинические проявления эндометриоза у женщин многогранны и могут отличаться у разных пациентов в зависимости от глубины и размера поражения, вовлечения соседних органов, наличия спаечного процесса. Пациенты часто обращаются с такими симптомами, как межменструальные кровотечения, болезненные менструации (дисменорея), болезненный половой акт (диспареуния), болезненная дефекация (дисхезия) и болезненное мочеиспускание (дизурия) [177]. Тазовая боль может присутствовать перед менструацией. Часто эндометриоз может протекать бессимптомно, и врач обращает на него внимание только во время обследования на бесплодие.

Женщины с эндометриозом испытывают снижение качества жизни, учащение случаев депрессии, неблагоприятное воздействие на интимные отношения, ограничение участия в повседневной деятельности, снижение социальной активности, снижение производительности и связанного с этим дохода, повышенный риск хронического заболевания, значительные прямые и косвенные расходы на здравоохранение [172].

Хроническая тазовая боль является наиболее частой жалобой пациенток, страдающих эндометриозом. Боль связана с менструальным циклом, характеризуется как ноющие тянущие ощущения внизу живота, иррадиирующие в поясницу. Боль может иметь различную интенсивность в зависимости от фазы менструального цикла: наиболее выражена накануне менструации, в том числе

сопровождая менструальное кровотечение (дисменорея) и имеет менее интенсивный характер в течение всего месяца.

Овуляция у таких пациенток может сопровождаться достаточно выраженной болью в середине менструального цикла.

Из-за нарушения иннервации и воспалительного процесса в области тазовых нервных сплетений появляются жалобы на ишалгии, люмбаго и радикулиты. Другая неврологическая симптоматика проявляется головной болью перед менструацией, ухудшением настроения, снижением работоспособности и нарушением сна.

Нетипичные формы эндометриоза характеризуются большой сложностью для диагностики. Известны клинические случаи развития катамениального (менструального) пневмоторакса у женщин с эндометриоидными кистами [19]. Катамениальный пневмоторакс – редкая причина спонтанного пневмоторакса у женщин репродуктивного возраста и одно из проявлений торакального эндометриоза. Проведение торакоскопической ревизии плевральной полости, а также выявление и последующая гистологическая верификация очагов эктопического эндометриоза играют ключевую роль в определении тактики лечения этой категории пациенток.

В другом клиническом случае, посвящённом описанию нетипичной формы эндометриоза, авторы делятся выявлением кишечной формы эндометриоза у пациентки 45 лет [12]. Предположительным диагнозом перед оперативным лечением являлась аденокарцинома толстого кишечника, однако по результатам патогистологического и иммуно-гистохимического исследований выявлены изменения эндометриоидного характера. Такой вариант эндометриоза отличается высокой степенью клинической мимикрии, «имитируя» другие патологии по клинической картине, в зависимости от локализации очага. Важно отметить сложности дифференциальной диагностики данной формы эндометриоза вследствие вторичных изменений участка толстой кишки и отсутствия характерных клинических проявлений.

Согласно различным литературным источникам, установление диагноза эндометриоза может длиться от 4 до 11 лет в связи с многоликостью клинических проявлений, в то время как пациентки лечатся от самых различных заболеваний у специалистов широкого профиля [161].

1.4. Диагностика эндометриоза

Золотой стандарт диагностики эндометриоза основан на инвазивной хирургической процедуре (лапароскопии) с последующим гистологическим исследованием. Однако впервые заподозрить эндометриоз возможно при тщательном сборе анамнеза и физикальном обследовании. При сборе анамнеза обращают внимание на такие вопросы как возраст наступления менархе, характеристика менструального цикла (его продолжительность, регулярность, обильность менструальных выделений, болезненность во время / накануне менструации), паритет, наличие внутриматочных вмешательств в течение жизни, наследственный гинекологический анамнез.

Данные сравнительных исследований показывают, что результаты физикального обследования могут с высокой точностью идентифицировать эндометриоз [95, 96, 37]. Например, использование определенных критериев для положительного бимануального исследования таза (т. е. пальпируемые узелки, жесткость и/или утолщение анатомии таза, особенно маточно-крестцовых связок, влагалища, ректовагинального пространства, мешочка Дугласа, придатков, ректосигмоида или задней стенки мочевыводящих путей. Hudelist и соавт. [95] сообщили, что точность диагностики эндометриоза составляет 86–99%, в зависимости от анатомической локализации. Диагностическая проницательность тазового осмотра ниже при глубоком эндометриозе, [96, 37] хотя обследование во время менструации улучшает обнаружение очагов [126]. Болезненность передней стенки влагалища имеет низкую чувствительность для выявления эндометриоза у женщин с хронической тазовой болью [163], но демонстрирует прогностическую ценность эндометриоза среди женщин с необъяснимым бесплодием [162].

При бимануальном исследовании обращают на себя внимание наличие объёмных образований в области придатков (в случае наличия ЭК), бугристость прямой кишки, уплотнение сводов и болезненность стенок малого таза. При осмотре шейки матки могут визуализироваться «эндометриоидные глазки» – мелкоточечные образования темно-красного или темно-коричневого цвета, проявляющиеся при вовлечении влагалищной части шейки матки.

Трансвагинальная сонография считается первым методом визуализации для диагностики и последующего наблюдения эндометриоза [166]. Глобальный Консенсус по современному ведению эндометриоза (IDEA) предлагает четыре основных сонографических этапа при обследовании женщин с подозреваемым или подтверждённым эндометриозом для систематической оценки локализации и распространения эктопических поражений эндометрия: [99]

1) рутинное обследование матки и придатков с сообщением о возможном наличии аденомиоза и ЭК;

2) оценка трансвагинальных сонографических «мягких маркеров» (специфическая чувствительность и подвижность яичников);

3) оценка состояния дугласового пространства с использованием скользящей трансвагинальной сонографии в реальном времени;

4) оценка очагов ГИЭ в переднем и заднем отделах.

Guerriero S. и соавт. предложили систему стадирования ГИЭ, основанную на оценке пяти сонографических компонентов [80]:

1) расположение (передние, задние или боковые отделы);

2) размер (продольная, переднезадняя и поперечная оси имплантатов);

3) форма: узелки (твёрдый гипоэхогенный узелок с округлой формой), линейное утолщение (аномальное гипоэхогенное линейное утолщение) или бляшки (гипоэхогенные участки неправильной формы);

4) симптомы, возникшие во время обследования: отсутствуют (0), лёгкие (1–3), умеренные (4–6) и тяжёлые (7–10);

5) инфильтрация стенки кишечника.

Авторы также оценивают наличие молатеральной или двусторонних ЭКЯ, целующихся яичников, аденомиоза и неподвижности органов, а также мочевыводящих путей.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является надёжной предоперационной диагностической процедурой, которая позволяет достаточно чётко визуализировать очаги эндометриоза, а также и спланировать оперативное лечение. R. Zanardi и соавт. предложили стадирование эндометриоза тазовых органов на основе особенностей МРТ и сравнили ее с лапароскопической классификацией AFS [238]. Оценка МРТ основывается на размере, краях, толщине стенок, перегородках, интенсивности сигнала на Т2-взвешенных изображениях ЭК и наличии инвазии в стенки таза [157].

1.5. Биомаркеры эндометриоза

На сегодняшний день не существует единого однозначно достоверного биомаркера эндометриоза, позволяющий с высокой точностью диагностировать заболевание. Разработка надёжных биомаркеров может обеспечить положительный результат при раннем выявлении эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного рака яичников. Сывороточный онкомаркер СА-125 является наиболее изученным и используемым маркером в диагностики патологических злокачественных процессов яичников, однако он не является высокоспецифичным.

Изучение с использованием антител к индексу пролиферативной активности Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, онкомаркеру p53 и ядерному фактору гепатоцитов-1 β (HNF-1 β), а также исследование уровней СА-125, СА-19-9 и HE-4 совместно с оценкой микроРНК, днРНК и генетических мутаций при сопоставлении с клинической картиной может иметь важную прогностическую роль в развитии онкологического процесса или рецидива заболевания [42].

1.6. Методы лечения эндометриоза

Лечение эндометриоза представляет собой сложную многокомпонентную задачу, оно должно быть индивидуальным, с учётом клинической проблемы в целом, включая влияние болезни и влияние лечения на качество жизни.

Хирургическое лечение эндометриоза является наиболее эффективным для лечения бесплодия, хронической боли, кист яичников, а также предупреждает развитие эндометриоз-ассоциированного рака. Кроме радикального иссечения эндометриоидного поражения, лапароскопическая хирургия позволяет всецело оценить степень поражения органов малого таза и его стенок, правильно стадировать заболевание и выбрать дальнейшую оптимальную тактику ведения пациентки. Однако, что касается эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ), хирург должен определить чёткие цели операции, потому что хирургическое вмешательство явно может привести к повреждению яичников и снижению овариального резерва. Многочисленные исследования показали снижение овариального резерва при эксцизионной технике с уменьшением антимюллеровского гормона до 30% после односторонней цистэктомии и на 44% после двусторонней цистэктомии [116]. У пациенток с низким потенциалом самопроизвольной беременности из-за обширных спаек, абляция ЭК взамен иссечения может быть более выгодной для поддержания овариального резерва. Повторные операции при рецидивирующих ЭК связаны с увеличением вреда, оцениваемого по количеству антральных фолликулов и объёму яичников.

Медикаментозная терапия

Лечение эндометриоза следует планировать в соответствии с симптомами пациента, с различными вариантами, связанными с тазовой болью и бесплодием [198, 77].

В лечении эндометриоза используются следующие группы препаратов: комбинированные гормональные контрацептивы; прогестины; нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики; агонисты ГнРГ (гонадотропин-

рилизинг гормон) + возвратная терапия; левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система [10].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые хорошо переносятся и оказывают незначительное метаболическое воздействие, широко используются у женщин с хронической тазовой болью и клиническим подозрением на эндометриоз. Использование КОК подавляет овуляцию и уменьшает менструальный цикл. Проспективные рандомизированные исследования показали, что длительные циклические и непрерывные оральные контрацептивы могут уменьшить рецидивы ЭКЯ [199].

Использование прогестинов основано на ингибировании оси гипоталамус-гипофиз-яичники, что приводит к ановуляции, снижению уровня эстрогена в сыворотке крови, атрофии эндометрия и эндометриоидных поражений, а также к снижению маркеров воспаления брюшины и к модуляции иммунного ответа, участвующего в патогенезе эндометриоза [165, 59]. Прогестины нового поколения обладают большей специфичностью в связывании с рецепторами прогестерона [178].

Использование антагонистов ГнРГ при различных репродуктивных показаниях значительно возросло за последнее десятилетие. Пероральные антагонисты ГнРГ создают дозозависимую гипоэстрогенную среду путём прямого подавления гонадотропинов гипофиза. Это ингибирует пролиферацию и инвазию эндометриоидных клеток при сохранении достаточного уровня циркулирующего эстрадиола, чтобы избежать вазомоторных симптомов, вагинальной атрофии и деминерализации костей [61].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (SPRM) могут иметь переменное воздействие на рецепторы прогестерона из разных тканей. Мифепристон, наиболее клинически изученный SPRM, используется в основном для индукции медицинских аборт. В одном из исследований было показано, что мифепристон оказывает положительное влияние на болевые симптомы. Он вызывает аменорею, не вызывая гипоэстрогении у пациентов с эндометриозом [115, 114]. Улипристала ацетат и асопририл являются другими членами одной

семьи. Улипристала ацетат одобрен для клинического применения в качестве экстренного контрацептива в Соединенных Штатах и для лечения миомы матки в Европе и Канаде. Было показано, что он способствовал регрессии и атрофии эндометриотических поражений благодаря своим проапоптотическим эффектам. Кроме того, лечение улипристалом снижает клеточную пролиферацию, о чем свидетельствует снижение экспрессии Ki-67, и оказывает противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение экспрессии циклооксигеназы-2 [97]. Целесообразность применения улипристала ацетата для лечения эндометриоза ещё предстоит определить.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (SERM), такие как Ралоксифен, может использоваться для лечения остеопороза в постменопаузе. Ралоксифен был протестирован в различных дозах на крысиной модели эндометриоза, и было показано, что он оказывает действие антагониста эстрогена в ткани матки крыс. Ралоксифен только в одной дозе (10,0 мг/кг) вызывал статистически значимую регрессию имплантации [219].

Базедоксифен, SERM третьего поколения, эффективно противодействует стимуляции эндометрия, вызванной эстрогенами, без противодействия эстрогенным эффектам в костях или центральной нервной системе. В модели с крысами только базедоксифен снижал размер очагов эндометриоза с экспериментальными доказательствами антипролиферативного эффекта [146]. Кроме того, было показано, что базедоксифен снижает экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток и рецепторов эстрогена в эндометрии обработанных животных по сравнению с контролем. Следовательно, вызванная базедоксифеном регрессия эндометриоза, вероятно, связана со снижением пролиферации клеток, опосредованной эстрогеном [119]. Эффективность препарата в отношении эндометриоза у людей ещё предстоит оценить.

Ингибиторы ароматазы (ИА) подавляют местную выработку эстрогена в эндометриотических имплантатах, яичниках, головном мозге и жировой ткани [33]. Фермент ароматаза преобразует тестостерон и андростендион в эстрадиол и эстрон соответственно. Эндометриоидные имплантаты экспрессируют ароматазу

и, следовательно, вырабатывают собственный эстроген, который может поддерживать их жизнеспособность и рост. Исследования на животных показали, что ИА могут эффективно устранять эндометриотические имплантаты и влиять на фактор роста эндотелия сосудов в перитонеальной жидкости (VEGF) [41]. Ранний клинический опыт применения ИА позволил предположить возможность их использования при лечении эндометриоза [154, 38]. Ингибиторы ароматазы – это вариант лечения, который обычно используется для лечения тяжёлой, трудноизлечимой боли, связанной с эндометриозом, в комбинированной терапии с оральными противозачаточными таблетками, прогестинами и аналогами ГнРГ [179]. Монотерапия ИА, назначаемая женщинам репродуктивного возраста, приводит к повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и последующей суперовуляции, что приводит к развитию кисты яичника из-за первоначального повышения уровня ФСГ. Другие проблемы, связанные с длительной терапией ИА, связаны с потерей костной массы, вторичной по отношению к гипоэстрогении. По этой причине ИА сочетаются с препаратами, подавляющими ФСГ, такими как КОК, прогестины или агонисты ГнРГ.

1.7. Механизмы онкотрансформации

Доказательства того, что пациенты с эндометриозом имеют более высокий риск развития рака яичников, являются убедительными. Эндометриоз у молодых женщин, который персистирует и переходит в старший возраст, создаёт широкое окно для злокачественных преобразований.

Авторами Леваковым С. А. и Громовой Т. А. показано, что независимо от наличия признаков эпителиальной атипии, гиперэкспрессия HNF-1 β характерна для очагов эндометриоза яичников, что подтверждает гистогенетическую связь между эндометриозом яичников и одноклеточными аденокарциномами. В соответствии с результатами проспективного исследования был разработан алгоритм наблюдения и лечения пациентов с рецидивом эндометриоза яичников. Правильная интерпретация рентгенологических методов диагностики, а также результатов гистологических и иммуногистохимических исследований (с антителами к Ki-67, Bcl-2, p53 и HNF-1 β),

а также обязательная оценка истории каждого пациента позволяют прогнозировать риск рецидива и неопластической трансформации эндометриоза яичников, а затем разработать надлежащие руководящие принципы лечения [5].

Некоторые виды злокачественных новообразований яичников прикрываются эндометриозом. К ним относятся опухоли светлоклеточного рака яичников, эндометриодная карцинома яичников и серозно-муцинозные опухоли яичников. В таких типах опухолей выявляются общие молекулярно-генетические изменения, которые включают ARID1A, PI3K и PP2A патологические пути, а также они имеют уникальные молекулярные изменения, такие как микросателлитная нестабильность и мутации CTNNB1, сверхэкспрессия HNF-1 β . Используя возможности ингибиторов PI3K может стать потенциальной мишенью для целевой терапии [123].

1.8. Понятие о длинных некодирующих РНК

Длинноцепочечная некодирующая РНК (днРНК) является разновидностью небелококодирующей молекулы РНК длиной 200–100000 нуклеотидных пар. Недавние исследования показывают, что у людей последовательности ДНК, ответственные за области, кодирующие белки, составляют только 2% от общего генома. Остальные транскрипты относятся к транскриптам РНК, не способным кодировать белок, включая длинные некодирующие РНК (днРНК) [75, 220]. Некодирующие РНК делятся на две группы: малые нкРНК (< 200 п.н., включая рРНК, миРНК, мяРНК и пиРНК) и длинные нкРНК (днРНК) длиной > 200 п.н. [36, 34]. Некодирующие транскрипты долгое время считались эволюционным мусором или транскрипционным шумом [98]. Однако все больше данных указывают на то, что нкРНК становятся важными регуляторами экспрессии генов [98, 49]. Среди них миРНК наиболее широко изучались на предмет их функций в паттернах экспрессии, специфичных для тканей, а также при заболеваниях человека [34]. В последнее время растёт количество исследований, посвящённых днРНК из-за их решающей роли в молекулярных функциях, включая процессинг РНК, транскрипционную и посттранскрипционную модуляцию экспрессии генов [151, 212]. На сегодняшний день идентифицировано более 50 000 днРНК человека

[101]. Появляющиеся доказательства указывают на то, что днРНК участвуют во многих важных биологических процессах, таких, как пролиферация клеток [167], выживание [176], дифференцировка [50], органогенез [79], дозовая компенсация [150], геномный импринтинг [110] и ремоделирование хроматина [155].

1.8.1. Связь длинных некодирующих РНК и эндометриоза

В исследовании Х. Май и Й. Вэй изучалось, способствует ли aberrантная экспрессия длинной некодирующей РНК LINC01541 патогенезу эндометриоза. Стромальные клетки эндометрия человека стимулировали 10 нмоль/л 17 β -эстрадиола (17 β -E2) для имитации эктопических клеток, обнаруженных при эндометриозе. Затем были исследованы уровни белков, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), клеточной инвазией и метастазированием. 17 β -E2 стимулировал миграцию и инвазию стромальных клеток эндометрия, и эти эффекты были частично обусловлены избыточной экспрессией LINC01541. Гиперэкспрессия LINC01541 также снижала экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA) путём подавления сигнального пути Wnt/ β -катенина. Результаты исследования показали, что длинная некодирующая RNA-LINC01541 может ингибировать процесс эпителиально-мезенхимального перехода, метастазирование стромальных клеток эндометрия и экспрессию VEGFA путём регуляции Wnt/ β -catenin [148].

В 2014 году Sun и соавт. впервые сравнили различные экспрессии днРНК и мРНК в эутопических и эктопических тканях эндометрия у пациентов с эндометриозом и обнаружили, что экспрессия днРНК CHL1-AS2 была низкой в эутопическом эндометрии, но высокой в эктопических поражениях и прилегающих тканях. Более того, менструальный цикл не влиял на коэффициент экспрессии днРНК CHL1-AS2, что подтвердило, что аномальная экспрессия днРНК CHL1-AS2 была связана с патогенезом эндометриоза [228].

1.8.2. Malat1: физиологические и патофизиологические функции

Ассоциированный с метастазами транскрипт 1 аденокарциномы легких (MALAT1) широко экспрессируется у различных видов млекопитающих. MALAT1 является одной из первых идентифицированных днРНК, ассоциированных с болезнями человека, и совокупные исследования показали, что он играет критическую роль в развитии и прогрессировании различных видов рака. Malat1 активно участвует в различных физиологических процессах, включая альтернативный сплайсинг, эпигенетическую модификацию экспрессии генов, образование синапсов и миогенез. MALAT1 был впервые идентифицирован при скрининге транскриптов, связанных с метастазированием и выживаемостью пациентов при немелкоклеточном раке легкого [102]. MALAT1 повсеместно экспрессируется почти во всех тканях человека, а наибольшая экспрессия – в поджелудочной железе и легких [190]. С момента его открытия накопление данных из различных фундаментальных и клинических исследований позволило понять его биогенез, клеточные и молекулярные функции.

Транскрипционная регуляция

Недавнее исследование показало, что MALAT1 регулирует локализацию белка polycomb 2 (Pc2), субъединицы polycomb-репрессивного комплекса 1 [217]. Неметилированный Pc2 преимущественно взаимодействует с MALAT1 в ядерных спеклах, тогда как метилированный Pc2 обогащен другими ядерными телами, «поликомбинированными телами», где он ассоциируется с TUG1 [217]. Дальнейшие исследования показывают, что MALAT1 функционирует как молекулярный каркас, который делает возможной экспрессию генов во время стимуляции сывороткой, способствуя взаимодействию между неметилированным Pc2, фактором транскрипции E2F, ассоциированными с активацией гистоновыми маркерами и комплексом транскрипционных коактиваторов.

Нейронное развитие и функции

MALAT1 широко распространен в тканях мозга, особенно в высокоактивных областях неокортекса человека [134]. Анализ микроматрицы

ДНК показал изменённый профиль экспрессии подмножества генов со значительным участием в развитии синапсов и дендритов в культивируемых нейрональных клетках с истощением MALAT1 [39]. Эксперименты на грызунах показали, что MALAT1 может участвовать в генерации синапсов, так как первые постнатальные недели обычно рассматриваются как периоды интенсивного воздействия на дендриты в мозге [184]. Эти исследования предполагают, что MALAT1 может участвовать в развитии и функциях ЦНС.

Скелетный миогенез

MALAT1 играет функциональную роль в регуляции миогенеза скелета. Эксперимент по миогенезу *in vitro* выявил резкое и устойчивое увеличение экспрессии Malat1 в активно пролиферирующих мышечных (C2C12) и первичных миобластах человека после слияния и на протяжении всей дифференцировки. Это наблюдение указывает на возможную связь между MALAT1 и миогенезом скелета [207]. Более того, уровень экспрессии миогенина, критической мишени миостатина, также снижается на 17% при частичном истощении MALAT1 [207, 108]. Все эти находки подтверждают возможную миогенную роль MALAT1.

Сосудистый рост

MALAT1 также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов и играет важную роль в регуляции роста сосудов. Michalik и соавт. показал, что у мышей на 5-й день постнатальной жизни индукция MALAT1 способствовала васкуляризации сетчатки новорожденных [152]. Лазерная доплеровская визуализация и анализ плотности капилляров показали, что фармакологическое ингибирование MALAT1 заблокированными нуклеиновыми кислотами (LNA)-GarnеR, которые являются одноцепочечными олигонуклеотидами, предназначенными для специфического подавления MALAT1, значительно ингибирует восстановление кровотока и плотность капилляров в мышечной ткани икроножной мышцы после ишемии задних конечностей. Напротив, белки, ингибирующие клеточный цикл, p21 и p27 Kip1 значительно увеличивались при истощении MALAT1 [152]. Следовательно, патологические процессы будут

запускаться, когда уровень экспрессии MALAT1 изменится на аномальный статус из-за различных эндогенных или экзогенных индукторов.

Нарушение регуляции MALAT1 при раке

MALAT1 был одной из первых идентифицированных днРНК, ассоциированных с канцерогенезом, и в нескольких исследованиях рассматривался как биомаркер рака [209, 83, 221, 210, 135]. Повышенная регуляция уровня MALAT1 наблюдалась при различных раковых заболеваниях [85], включая рак легких [102, 190, 83, 65, 143, 208, 218], рак мочевого пузыря [86, 67], рак груди [234, 81, 66], рак шейки матки [43, 136, 106, 82], рак толстой кишки [111], колоректальный рак [235, 214, 103, 104], рак эндометрия [233], рак пищевода [120, 203, 93], рак желудка [160], гепатоцеллюлярной карциномы [133, 137, 138, 145, 153], лимфобластоидный раке [52], меланоме [129], множественная миеломе [127, 57, 100], нейробластоме [117, 191], остеосаркоме [68, 189], раке яичников [139], аденоме гипофиза [131], раке предстательной железы [169, 182, 203, 202] и почечно-клеточной карциноме [90, 60, 229].

Несколько исследователей сообщают, что MALAT1 управляет туморогенезом, способствуя пролиферации опухолевых клеток [193, 217, 152, 82, 111, 175]. Более того, избыточная экспрессия MALAT1 приводит к увеличению миграции клеток *in vitro* [69, 70, 175]. Истощение Malat1 (с использованием антисмысловых олигонуклеотидов, siRNA или стратегий нокаута гена), с другой стороны, подавляет подвижность клеток *in vitro* и значительно ограничивает образование метастазов в моделях рака у мышей [190, 83, 82, 175, 195, 84, 32]. Например, когда клетки рака легких человека A549 вводят в хвостовую вену голых мышей, клетки, лишённые MALAT1, образуют на 80–90% меньше метастазов в легких, чем клетки A549 дикого типа [83]. В недавнем исследовании повышенная экспрессия MALAT1 была обнаружена в микрососудах головного мозга и в эндотелиальных клетках глиомы [147]. Таким образом, локус MALAT1 представляет собой как многообещающий биомаркер рака, так и потенциальную терапевтическую мишень

Перспективы и проблемы терапевтического вмешательства на основе MALAT1

Накопленные данные свидетельствуют о том, что MALAT1 играет решающую роль в регулировании множества патофизиологических процессов при сосудистых заболеваниях, неврологических расстройствах и раках. Следовательно, MALAT1 может быть терапевтически направленным. Однако трансляционное использование MALAT1 может по-прежнему сталкиваться со многими проблемами. Терапевтическое нацеливание на MALAT1 может потенциально использоваться для борьбы с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, учитывая его защитные функции эндотелия.

Известно, что многие днРНК обладают разнообразными функциями, и понимание молекулярных механизмов, опосредованных одной днРНК, может быть сложным. MALAT1 выполняет свои молекулярные функции посредством альтернативного сплайсинга, транскрипционной и посттранскрипционной регуляции многих генов. В отличие от большинства днРНК, MALAT1 экспрессируется на относительно высоком уровне почти во всех тканях человека. Более того, MALAT1 выполняет нормальные физиологические функции, такие как образование синапсов, скелетный миогенез и рост сосудов, и, таким образом, усложняет целенаправленное использование в патологических условиях путем простого подавления или сверхэкспрессии [126].

1.8.3. LincROR: характеристики и механизмы

LincROR был впервые описан как днРНК размером 2,6 т.п.н. Loewer и соавт. в 2010 году впервые сообщили, что он действует как промотор репрограммирования плюрипотентных стволовых клеток [141]. С момента открытия LincROR исследования в этой области были значительно расширены за последние пять лет. В результате неоднократных исследований было доказано, что LincROR оказывает огромное влияние на самообновление и дифференцировку в человеческих эмбриональных стволовых клетках [206]. Нарушение регуляции LincROR было обнаружено при многих типах рака, включая рак груди,

гепатоцеллюлярный рак, рак эндометрия и так далее [56, 64, 63, 92, 187, 186, 237]. Уровень экспрессии LincROR ограничен менее дифференцированными популяциями клеток при раке, где он может участвовать в стеблородных свойствах, таких, как устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды или химиотерапии [170].

Функциональные механизмы LincROR

LincROR представляет собой типичную днРНК, которая играет важную регуляторную роль во взаимодействии с miRNA и поддержании плюрипотентности стволовых клеток, а также запускает ЭМП. LincROR также участвует в различных ключевых ролях при гипоксии и в стимулировании туморогенеза. В основном LincROR способствует онкогенезу, однако он также может быть ингибитором пролиферации раковых клеток и самообновления стволовых клеток, участвует в различных ключевых ролях при различных стрессах и в эпигенетической регуляции [237].

LincROR в регуляции клеточного процесс

Конкурирующие эндогенные РНК играют важную роль в регуляторной сети транскриптома, взаимодействуя с элементами ответа микроРНК [173]. МикроРНК негативно регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путём прямого спаривания оснований с сайтами-мишенями в нетранслируемых областях информационных РНК, и, по оценкам, более 60% генов, кодирующих белок человека, находились под селективным давлением миРНК [35, 36, 71]. Недавние исследования показали, что днРНК может функционировать как конкурирующая эндогенная РНК, модулируя концентрацию и биологические функции миРНК [51, 87, 149].

Было доказано, что транскрипционные факторы (ТФ) экспрессируются в различных опухолях и связаны с недифференцированным фенотипом [142, 171, 78, 44]. Ключевая роль основных ТФ была подчеркнута тем фактом, что экзогенное введение этих ТФ во взрослые клетки мыши или человека индуцировало плюрипотентность за счёт перепрограммирования этих клеток в ИПСК, которые функционально и фенотипически сходны с ECSC [159, 222].

Однако в условиях сильной дифференцировки этот эффект LincROR мог быть израсходован, в то время как miРНК были в большом количестве. Кроме того, LincROR играет аналогичную роль, действуя не только на плюрипотентные клетки, но и на раковые стволовые клетки (РСК) [237].

Помимо ТФ, ось LincROR / miR-145 также влияет на процесс гипоксии. Takahashi и соавт. сообщили, что LincROR является реагирующей на гипоксию днРНК, которая и модулирует экспрессию индуцируемых гипоксией факторов (HIF-1 α) и его генов-мишеней, таких как VEGF, TGF- β и PDK1 [187]. HIF-1 α широко экспрессируется при раке человека и служит терапевтической мишенью при гепато-целлюлярной карциноме [113, 211]. При тройном отрицательном раке молочной железы недавнее исследование доказало, что LincROR функционирует как ceРНК, которая усиливает экспрессию ARF6 [64]. ARF6 регулирует адгезионные и инвазионные свойства клеток опухоли груди посредством модуляции E-кадгерина [89]. Более того, LincROR был идентифицирован как прогностический биомаркер и оказывает своё влияние, связываясь с miR-145 при раке толстой кишки [236].

Несмотря на функционирование вместе с miR-145, LincROR, как сообщается, также регулирует ЭМП, действуя как ceRNA для miR-205 в клетках рака груди [92]. Исследование предоставляет доказательства того, что LincROR предотвращает деградацию генов-мишеней miR-205, таких, как ZEB2, который является индуктором ЭМП. Кроме того, есть доказательства того, что повышенный LincROR способствует повторной экспрессии гена плода (ANP и BNP) и генов, связанных с гипертрофией кардиомиоцитов, действуя как ceРНК для ингибирования экспрессии и функции miR-133 [105, 140]. Подавляя miRNAs, LincROR может вносить вклад в регуляцию генетических сетей во время развития и регенерации тканей и может привести к новым методам лечения многих заболеваний.

Участие LincROR в процессе ЭМП

ЭМП – это процесс, при котором эпителиальные клетки теряют свою клеточную полярность и клеточную адгезию и приобретают миграционные и

инвазивные свойства, чтобы стать мезенхимальными стволовыми клетками, это мультипотентные стромальные клетки, которые могут дифференцироваться в различные типы клеток. ЭМП характеризуется понижающей регуляцией эпителия и межклеточных молекул (Е-кадгерин и окклюдина), а также повышающей регуляцией мезенхимальных маркеров (N-кадгерин и кадгерин-11) [174]. Многие факторы транскрипции, которые могут прямо или косвенно репрессировать Е-кадгерин, могут рассматриваться как ЭМП-ТФ (ТФ, индуцирующие ЭМП), такие как ZEB1 и ZEB2 [164, 216]. Роль LincROR в онкогенезе эпителиального рака включает запуск ЭМП и приобретение стволовости, а подавление LincROR может обратить процесс ЭМП [92]. LincROR предотвращает деградацию генов-мишеней miR-205, включая индуктор ЭМП ZEB2, тем самым индуцируя ЭМП и способствуя прогрессированию и метастазированию рака груди. Chen et al. продемонстрировали, что LincROR является важным маркером множественной лекарственной устойчивости рака молочной железы, индуцируя ЭМП [56], что имеет отношение к устойчивости к паклитакселу и 5-FU при злокачественных новообразованиях человека [230, 109, 62].

Участие LincROR в улучшении реакции клеточного ответа

Хорошо известно, что при стрессе, таком как повреждение ДНК, экспрессия опухолевого супрессора p53 заметно повышается, что регулируется различными способами, включая трансляционный и посттрансляционный контроль [125,201]. Сообщается, что в случае повреждения ДНК LincROR может значительно подавлять p53, прерывая взаимодействие гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина с мРНК p53 посредством механизма репрессии трансляции [227]. Исследования также показали, что LincROR находится под контролем p53, что означает, что уровень LincROR увеличивается при индуцировании p53. Более того, при карциноме носоглотки LincROR играет важную роль её в прогрессировании, и механизм, с помощью которого назофарингеальная карцинома сопротивляется химиотерапии, может заключаться в том, что LincROR подавляет сигнальный путь p53 [128].

Более того, ядерный фактор – фактор, связанный с критриодом 2 (NRF2), который активируется при высоком клеточном стрессе и хорошо зарекомендовал себя в качестве главного регулятора клеточной защиты от химического канцерогенеза [224, 158], напрямую связывая промотор LincROR и подавляя его экспрессию [231]. Исследование также доказало, что воздействие метаболитов эстрогена может подавлять экспрессию NRF2 и приводить к усилению регуляции LincROR, что может способствовать эстроген-зависимому онкогенезу молочной железы.

Таким образом, p53, NRF2, LincROR могут образовывать регуляторную сеть при повреждении ДНК, высокая экспрессия p53 ингибирует активацию NRF2, что приводит к положительной регуляции LincROR. Высокая экспрессия LincROR может подавлять уровень p53, в то же время подавляя экспрессию c-Myc, взаимодействует с hnRNP I и AUF1 [227, 94, 231]. Это формирует петлю обратной связи, которая подтверждает важность LincROR в онкогенной роли.

Рак, связанный с LincROR

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что LincROR играет роль в онкогенезе и прогрессировании опухоли [69]. В общем, LincROR связан с различными биологическими процессами, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, инвазию и метастазирование при различных раковых заболеваниях человека. Однако механизмы регуляции, которые опосредуют эффекты LincROR, должны быть поняты, прежде чем LincROR можно будет применять в лечении рака. Серия исследований установила важность LincROR как маркер рака. Заметная активация LincROR наблюдается при различных формах рака, включая рак груди [64, 56, 92], рак поджелудочной железы [72, 226], гепатоцеллюлярный рак [187, 186], рак эндометрия [237] и карциному носоглотки [128], в то время как LincROR действует как опухолевый супрессор при глиоме [69]. Поскольку исследования LincROR все еще ограничены, необходимы дальнейшие исследования в отношении LincROR.

Перспективы применения LincROR

Давно известно, что некодирующие РНК опосредуют регуляцию экспрессии генов с помощью при помощи ряда разнообразных механизмов, которые еще недостаточно изучены [185]. За последние 25 лет идея терапии, направленной на РНК, превратилась из концепции в клиническую реальность [47]. LincROR был ранее описан как днРНК 2,6 т.п.н. Loewer и соавт. в 2010 г. [141], и различные исследования предоставляют доказательства решающей роли LincROR в инициации и прогрессировании различных видов рака. Многие свидетельства указывают на то, что LincROR представляет собой мощный промотор опухоли, а aberrantная экспрессия LincROR встречается часто при различных раковых заболеваниях. Его опухолевая функция может быть связана с его регуляцией генов-мишеней, участвующих во многих путях, включая пролиферацию, инвазию, ангиогенез и раковые стволовые клетки. LincROR тесно связан со многими сигнальными путями, поэтому открытие новых мишеней все ещё необходимо для получения всестороннего понимания биологических ролей LincROR. Наши знания о LincROR как о потенциальном биомаркере различных видов рака и потенциальной мишени для лечения рака значительно расширились.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Диссертационное исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) ГБУЗ ГКБ имени братьев Бахрушиных ДЗМ, ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России и Филиал № 1 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр минэкономразвития России» под руководством заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора Левакова Сергея Александровича.

Исследование состояло из двух этапов:

1. Ретроспективное исследование 126 историй болезней пациенток с эндометриоидными кистами яичников с целью комплексного анализа клинико-анамнестических данных и контроля отдалённых результатов лечения за период с 2016 по 2019 гг.;

2. Проспективное молекулярно-генетическое исследование биопсийного материала яичников после оперативного лечения у 80 пациенток с целью сравнения уровней экспрессии специфических длинных некодирующих РНК MALAT1 и LincROR у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, с аденокарциномами яичников и у группы контроля.

2.1.1. Ретроспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников

Группу из 126 женщин составили пациентки с выявленными эндометриоидными кистами яичников, разделённые на 2 подгруппы:

1. Пациентки с впервые выявленными ЭКЯ (n = 84);
2. Пациентки с рецидивирующими ЭКЯ (n = 42).

Все пациентки обратились за медицинской помощью в Центральную поликлинику ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России, в гинекологическое отделение

ГБУЗ ГKB им. братьев Бахрушиных и в Филиал № 1 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр минэкономразвития России» за период с 2016 по 2019 гг. Всем женщинам было проведено оперативное лечение ЭКЯ. Согласно операционному журналу, были отобраны номера историй болезней пациенток с установленным диагнозом ЭКЯ. С письменного разрешения заместителей главных врачей отобранные истории болезней были найдены в архиве лечебно-профилактических учреждений и подробно изучены.

Критерии отбора историй болезней в ретроспективный этап исследования

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет;
2. Установленный диагноз эндометриоза яичников впервые выявленного или рецидивирующего;
3. Отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии исключения историй болезней из ретроспективного этапа исследования

1. Период беременности или лактации;
2. Наличие острых воспалительных заболеваний, тяжёлой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации;
3. Наличие онкологических заболеваний любой локализации в анамнезе или на момент исследования.

При анализе историй болезней пациенток на ретроспективном этапе учитывались следующие характеристики:

1. Возраст обследуемых на момент операции;
2. Жалобы при поступлении в стационар и давность их появления;
3. Анамнестические данные: акушерско-гинекологический анамнез (возраст менархе; характер менструаций (болезненность, регулярность цикла, обильность); количество беременностей, родов, абортов, неразвившихся беременностей); наследственность;

4. Экстрагенитальная сопутствующая патология (артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронический гастрит, анемия, патологии других органов и органокомплексов);

5. Наличие рецидива эндометриоза яичников в анамнезе и способы его лечения (хирургическое или медикаментозное);

6. Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования с целью плановой госпитализации на оперативное лечение;

7. Наличие второго этапа лечения эндометриоза яичников в виде назначения гормональной терапии после оперативного лечения в зависимости от репродуктивных планов пациентки;

8. Заключение гистологического исследования удалённых фрагментов эндометриоидных кист яичников, полученных в результате оперативного лечения.

Все пациентки находились под динамическим наблюдением с момента установления у них диагноза. После установления диагноза и определения тактики лечения каждой из пациенток была выполнена плановая лапараскопическая органосохраняющая одно- или двухсторонняя энуклеация эндометриоидных кист яичников. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование в патоморфологическую лабораторию в каждом из лечебно-профилактических учреждений, где проводилось оперативное лечение.

Анкетирование

В рамках ретроспективного этапа исследования проводился анализ отдалённых результатов лечения у пациенток с эндометриозом яичников. Анализ проводился с помощью анкетирования, которое было составлено специально в рамках диссертационного исследования (Приложение 1). Связь с пациентками осуществлялась согласно личным данным из историй болезней и наличия информированного добровольного согласия на обработку персональных данных.

Анкета включала в себя следующие пункты:

- ФИО;
- возраст;

- образ жизни;
- вредные привычки;
- жалобы до оперативного лечения и в настоящий момент;
- основное заболевание;
- вид оперативного лечения;
- принимаемые препараты после оперативного лечения;
- длительность приёма препаратов;
- изменения в жизни пациенток после оперативного лечения;
- заинтересованность в беременности;
- использование методов ВРТ;
- наступление беременности и её исходы;
- проведённые инструментальные исследования после оперативного лечения;
- удовлетворенность исходом лечения.

Целью анкетирования пациенток являлось исследование рецидивов эндометриоза, определение возможных факторов риска рецидивирования, а также наступление беременности. Анкета была разослана пациенткам в электронном виде.

2.1.2. Проспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников

Для проведения проспективного этапа исследования было отобрано 94 пациентки, обратившихся за медицинской помощью на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с октября 2019 г. по февраль 2021 г. Все пациентки имели подтверждённый с помощью инструментальных методов диагноз объёмных образований яичников с одно - или двухсторонней локализацией и разделены на 3 группы:

1. Пациентки с эндометриоидными кистами яичников, $n = 30$;
2. Пациентки с аденокарциномами яичников, $n = 25$;

3. Пациентки, которым была проведена биопсия яичника по медицинским показаниям, $n = 25$.

Первая группа из 30 респондентов была разделена на 2 подгруппы:

- Пациентки с впервые выявленными ЭКЯ ($n = 15$);
- Пациентки с рецидивирующими ЭКЯ ($n = 15$).

Во второй группе пациенток из 25 человек с аденокарциномами яичников 8 человек были со светлоклеточными аденокарциномами, 6 – с эндометриоидными аденокарциномами, 4 – с высокодифференцированными серозными аденокарциномами и 2 человека – с муцинозными аденокарциномами яичников.

В рамках исследования 14 пациенток были исключены из когорты, так как результаты их гистологического исследования не соответствовали необходимым параметрам для деления на вышеуказанные группы (гистологически были обнаружены серозные цистаденомы, муцинозные цистаденомы, дермоидные кисты, кисты жёлтого тела, фолликулярные кисты). Таким образом, на этапе проспективного исследования всего участвовали 80 пациенток.

Критерии включения для 1 и 2 групп проспективного исследования

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет;
2. Наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании;
3. Гистологическое заключение для 1 группы – эндометриоидная киста яичника, для 2 – аденокарцинома яичника;
4. Отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии включения для 3 группы проспективного исследования (группа контроля)

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет;
2. Наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании;

3. Строгие показания к биопсии яичника: наличие пограничных опухолей яичников согласно гистологическому исследованию, при которых была произведена биопсия контралатерального яичника (серозные и муцинозные пограничные опухоли);

4. Отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии исключения из проспективного исследования

1. Отказ от участия в научном исследовании;

2. Период беременности или лактации;

3. Наличие острых воспалительных заболеваний, тяжёлой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации;

4. Для 1 и 3 группы: любые онкологические заболевания в анамнезе и на момент исследования; для 2-й группы: наличие других онкологических заболеваний любой локализации в анамнезе или на момент исследования, кроме аденокарциномы яичника.

5. Гистологическое заключение: для 1-й группы – любой тип опухоли яичника, не соответствующий энometriоидной кисте яичника; для 2-й группы – любой тип опухоли, не соответствующий аденокарциноме яичника; для 3-й группы – наличие любой структурной патологии яичника (группа контроля).

Отобранные пациентки были подготовлены к оперативному лечению.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-anamнестическое исследование

В период с октября 2019 г. по февраль 2021 г. на клинических базах ГБУЗ ГKB им. братьев Бахрушиных ДЗМ и ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России были обследованы 94 женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет с диагностированными опухолями яичников. Отбирались именно те пациентки, у которых по данным ультразвукового исследования на дооперационном этапе

предполагались эндометриоидные кисты яичников, злокачественные новообразования яичников и те пациентки, которым предполагалось выполнить биопсию контралатерального яичника по показаниям. При поступлении на плановое оперативное лечение в стационар проведён сбор паспортных данных, контактной информации, семейного положения, жалоб, эпидемиологического анамнеза, аллергоанамнеза, анамнеза жизни, наследственных, перенесённых и хронических заболеваний, оперативных вмешательств, гинекологического и акушерского анамнезов. Гинекологический анамнез включал информацию о менархе, характере менструального цикла (регулярность, обильность, болезненность), половой жизни (имеется ли диспареуния), паритет и исходы беременностей, наличие гинекологических заболеваний и операций, способы контрацепции, а также репродуктивные планы. Особое внимание уделялось пациенткам, поступившим на лечение с рецидивами эндометриоидных кист яичников. Учитывались такие особенности, как: давность проведения первого хирургического вмешательства по данному заболеванию, последующая гормональная терапия, осуществлён ли паритет после первого оперативного вмешательства, если это было актуально.

Физикальное обследование включало осмотр нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной, покровной, опорно-двигательной систем. Зафиксированы антропометрические данные: рост, вес, ИМТ. Гинекологический осмотр включал бимануальное исследование, осмотр шейки матки в зеркалах. При бимануальном исследовании помимо характеристик матки (размер, форма, консистенция, наличие миоматозных узлов), особое внимание уделялось характеристикам придатков матки: их размер, форма, подвижность, наличие объёмных образований, консистенция, бугристость поверхности придатков матки, а также болезненность при пальпации. При необходимости было проведено ректо-вагинальное исследование у пациенток с предполагаемыми эндометриоидными кистами яичников для исключения поражения прямой кишки, что могло свидетельствовать о более глубоком распространении наружного генитального эндометриоза.

2.2.2. Лабораторные исследования

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, поступили в стационар с набором обязательных лабораторных исследований: общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение антител к ВИЧ 1,2, суммарных антител к *Treponema pallidum*, HbsAg, anti-HCV, анализ крови на β -ХГЧ, общий анализ мочи. Были определены уровни онкомаркеров в крови: СА-125, НЕ-4, СА 19-9, СА 72-4, СА 15-3, индекс ROMA. Обязательно оценивали степень чистоты влагалища и результаты цитологического исследования шейки матки.

2.2.3. Инструментальные исследования

В историю болезней пациенток, участвовавших в исследовании, вошли результаты таких инструментальных исследований, как: кольпоскопия шейки матки, колоноскопия, ЭКГ, флюорография, УЗИ органов малого таза, в некоторых случаях МРТ малого таза.

2.2.4. Гистологическое исследование

Гистологическое исследование удалённого операционного материала позволило подтвердить и уточнить патогистологический диагноз (эндометриоидные кисты – для 1 группы, аденокарцинома яичника – для 2 группы, отсутствие патоморфологических изменений в ткани яичника для 3 группы). Материал, полученный во время операции, был тщательно осмотрен и описан в патоморфологической лаборатории. Макроскопически оценивался размер кист яичника, форма, локализация, цвет, наличие кровоизлияний в капсулу кисты, её плотность. При расширении объёма оперативного лечения ввиду наличия сопутствующей гинекологической патологии, например, лейомиомы матки, гиперплазии эндометрия, полипа эндометрия и т.д., соответственно

определяли их морфологические характеристики (топографию, характер роста и размеры). Кусочки яичника были фиксированы в 10% нейтральном формалине, после чего заливались в парафин. Суммарное время фиксации материала от проводки и заливки в парафине превышало 1 сутки. Гистологические срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

При исследовании эндометриoidных кист по микроскопическим признакам гетеротопических очагов оценивали соотношение стромы и желёз, форму и степень распространения эндометриoidной ткани в яичник на основании общепринятых морфологических критериев. В эндометриoidных кистах обращали внимание на характер эпителиальной выстилки, наличие железистых структур и стромы эндометриoidного типа, дистрофические изменения и воспалительную реакцию, наличие гемоседерина, метаплазию и дисплазию, а также состояние сосудистого русла, лимфатических капилляров, разность эпителия в гетеротопных железах («покоящиеся» железы, «пролиферативные» железы), количество соединительной ткани, признаки кровоизлияний. Степень поражения яичника определялась с указанием стадии процесса. Морфологические типы эндометриоза определялись в соответствии с клиническими рекомендациями по эндометриозу, утверждённые Минздравом Российской Федерации. По результатам гистологического исследования эндометриоз яичников классифицировался по степени распространения на 1-2-ю и 3-4-ю степень, а также на типы: кистозный, железисто-кистозный и железистый типы.

При гистологическом исследовании злокачественных опухолей яичников макроскопически обращали внимание на локализацию, размер, наличие и состояние капсулы, вид ткани опухоли на разрезе, характеристику внутренней поверхности кист и содержимое кистозных камер. При микроскопическом исследовании в первую очередь обращали внимание на наличие очагов солидизации, железистые структуры с формированием истинных и ложных сосочков, на ширину соединительно-тканного стержня, образование ветвящихся структур, аркад, а также наличие псевдостратификации эпителия.

Микроскопически было обнаружено множество многоядерных клеток, что является частой находкой в низкодифференцированных опухолях яичника. Очаги инвазии были представлены мелкими комплексами опухолевых клеток в строме капсулы и в строме сосочков. Инвазивные опухолевые клетки сформированы из железистых и сосочковых структур. Опухолевые клетки в очагах инвазии определялись с хорошо выраженной эозинофильной цитоплазмой без клеточного и ядерного полиморфизма.

При гистологическом исследовании биопсии контралатерального яичника самым важным критерием для включения в исследование в качестве контрольной группы являлось отсутствие патоморфологических изменений в ткани яичника. Отобранные гистологические образцы были покрыты мезотелием и капсулой из плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани. Под капсулой визуализировалось корковое вещество, а в центральной части органа – мозговое вещество. В корковом веществе яичников, как и полагается организму половозрелой женщины, содержались фолликулы на разных стадиях развития, атретические тела, желтое тело, белое тело и прослойки рыхлой соединительной ткани с кровеносными сосудами между перечисленными структурами.

2.2.5. Молекулярно-генетическое исследование

Во время оперативного лечения после завершения основного этапа операции (энуклеация кист при эндометриоидных кистах, овариоэктомия при аденокарциноме и биопсия контралатерального яичника) был осуществлён забор материала от основного препарата. Далее проведен анализ экспрессии длинных некодирующих РНК LincROR (regulator of reprogramming) и MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript) с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием праймеров, специфичных для данных генов.

Отделяли небольшой участок кисты (0,3–0,5 см) и погружали в стерильную пробирку. В каждый образец добавляли 1 мл раствора тризола с целью ингибирования работы РНКаз и помещали в морозильную камеру на 1 час. Далее

послеоперационный материал был транспортирован для дальнейшего изучения в Институт биорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством старшего научного сотрудника Антиповой Надежды Викторовны (Лаборатория мембранных и биоэнергетических систем). В лаборатории выделение тотальной мРНК проводилось реагентом ExtractRNA BC032 фирмы «Евроген» по методике производителя, синтез первой цепи кДНК – по протоколу набора MMLV RT SK021 фирмы «Евроген». Уровень экспрессии LincROR и MALAT1 определяли методом ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени с помощью амплификатора LightCycler 96 Real-Time PCR System (Roche) с использованием праймеров, специфичных для 18S, LincROR и MALAT1. ПЦР проводили при следующих условиях: предварительная инкубация –150 с при 95 °С; 3-шаговая амплификация 20с при 95 °С, 20с при 60 °С, 20с при 72°С – 45 циклов; детекция температуры плавления продуктов реакции. Праймеры, использованные для ПЦР указаны в Таблице 1.

Таблица 1 – Праймеры, использованные для ПЦР

Ген	Праймеры
18S	18S_for: GGC CCT GTA ATT GGA ATG AGT C 18S_rev: CCA AGA TCC AAC TAC GAG CTT
LincROR	LINCROOR _for: CCG TGA GAA AGA TCC ACC TAC A LINCROOR _rev: CAA GAA GAT CTG GGA AGG AGT CA
MALAT1	MALAT_for: AGA CTG GAG AAG ATA GGC ATT TGA G MALAT_rev: GCC AAG TCT GTT ATG TTC ACC TG

Нормирование образцов комплементарных ДНК проводилось по контрольному гену рибосомальной 18S РНК. Относительные уровни экспрессии генов LincROR и MALAT1 рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta CT}$. Отсутствие побочных продуктов ПЦР определяли по кривой плавления. Для каждой пары праймеров во

всех образцах наблюдали одинаковые пики плавления. ПЦР каждого образца в 3 повторах. Полученные значения Ct (cycle threshold) для каждого образца не превышали 35.

2.3. Статистическая обработка результатов

Сбор и последующий анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения MS Excel 2016, Jamovi v.2.0, а также с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0.

Данные количественных переменных представлялись в виде таблиц, в которых были указаны среднее значение, медиана, стандартное отклонение, 25%-ный квартиль Q1, 75%-ный квартиль Q3, р Шапиро–Уилка, минимум и максимум. Анализ распределения осуществлялся с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Данные категориальных переменных представлялись в виде частотных таблиц и абсолютного числа пациенток в категории, использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, также приводилось точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value)

Для анализа количественных переменных использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, приводилось точное значение критерия, а также точное значение вероятности ошибки первого рода (p-value)

Исследовалось значение точной двусторонней значимости, статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Для оценки прогностической ценности днРНК использовался ROC-анализ, результаты были представлены в виде значений чувствительности, специфичности, PPV, NPV, индекса Юдена и AUC, визуализировались с помощью ROC-кривых, а также графиков Cut-Off. Отбор рубежных значений производился на основании индекса Юдена.

Для построения прогностических моделей использовался метод бинарной логистической регрессии, результаты представлялись в виде обобщенного теста

модели, включавшего коэффициент R^2 Найджелкерка, а также значение критерия χ^2 с приведенным точным значением ошибки первого рода. Кроме того, была использована линейная регрессия, в тех случаях, когда бинарная логистическая регрессия давала расхожимость ввиду сильной корреляции используемых факторов.

Визуализация количественных переменных проводилась с помощью графиков типа box-violin plot.

Визуализация категориальных переменных была реализована с помощью столбчатых диаграмм с указанием точного значения пациентов в каждой категории.

Дизайн исследования (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты ретроспективного анализа (клиническая характеристика ретроспективной выборки)

При анализе 126 историй болезней пациенток репродуктивного возраста (18-49 лет) с эндометриозом яичников среднее значение возраста исследуемых пациенток составило $35,57 \pm 8,35$ лет. Средний возраст менархе составил $11,98 \pm 1,52$ лет, данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

В таблицах 2 и 3 представлены описательные статистики количественных и качественных, соответственно, характеристик ретроспективной группы исследования.

Таблица 2 – Статистические параметры числовых характеристик пациентов из группы ретроспективного анализа

	N	M	m	σ	Min	Q25	Me	Q75	Max
Возраст	126	35,57	0,74	8,35	19	29	34	42	59
Возраст менархе	126	11,98	0,14	1,52	9	11	12	13	16
Онкомаркёр СА-125	60	30,60	2,36	18,27	3,2	15,85	25,5	44,88	68,1
СА-19-9	25	27,77	2,91	14,57	7,36	19,35	24,1	31,8	70
HE-4	13	46,62	5,24	18,91	4,9	32,15	55,7	59,85	68,06
РЭА	7	2,636	0,387	1,023	1,7	1,8	2,58	3,1	4,62
СА-72-4	2	0,972	0,969	1,370	0,003	0,003	0,972		1,94
СА-15-3	5	18,23	5,18	11,58	7,1	8,025	16,2	29,45	35,4
ROMA	4	0,114	0,042	0,084	0,01	0,0305	0,119	0,193	0,208
ИМТ	126	26,98	0,39	4,33	18,8	23,85	27,35	29,9	43,1
Стресс	126	4,66	0,22	2,43	1	3	4	6	10

Таблица 3 – Частота встречаемости количественных характеристик пациентов из группы ретроспективного анализа

Фактор	N	n	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
Миомы	126	47	37,30%	29,59%	45,55%
Внутренний эндометриоз	126	36	28,57%	21,59%	36,46%
Гиперплазия эндометрия	126	60	47,62%	39,42%	55,92%
Кисты	126	43	34,13%	26,65%	42,28%
АГ	126	27	21,43%	15,30%	28,75%
Варикозное расширение вен нижних конечностей	126	20	15,87%	10,62%	22,54%
Патологии щитовидной железы	126	33	26,19%	19,47%	33,92%
Хронический гастрит	126	40	31,75%	24,46%	39,80%
Анемия	126	21	16,67%	11,28%	23,44%
Внутриматочные вмеш-ва (аборты, выскабливания, миомэктомии)	126	79	62,70%	54,45%	70,41%
Гормональная терапия после операции в течение 1 мес.	116	21	18,10%	12,28%	25,36%
Гормональная терапия после операции в течение 3 мес.	116	28	24,14%	17,43%	32,03%
Гормональная терапия после операции в течение 6 мес.	116	39	33,62%	25,90%	42,09%
Гормональная терапия после операции в течение 1 года и более	116	43	37,07%	29,09%	45,65%
Приём гормональной терапии до операции	126	70	55,56%	47,23%	63,64%
Степень распространения эндометриоза яичников	126	68	53,97%	45,65%	62,12%
Рецидив кист после операции в течение 3 лет	126	44	34,92%	27,38%	43,10%
Артериальная гипертензия	126	49	38,89%	31,08%	47,17%
Ожирение	126	38	30,16%	23,02%	38,14%
Хронический холецистит	126	63	50,00%	41,74%	58,26%
Фиброзно-кистозная мастопатия	126	66	52,38%	44,08%	60,58%
ХПН	126	13	10,32%	6,21%	16,05%
Курение	126	43	34,13%	26,65%	42,28%
Наследственность	126	63	50,00%	41,74%	58,26%
Положение матки	126	49	38,89%	31,08%	47,17%
Количество неразвивающихся беременностей	126	11	8,73%	5,02%	14,11%

В группах пациентов первично-выявленного эндометриоза (N=84) и рецидива заболевания (N=42) была проведена оценка среднего возраста менархе (Таблица 4).

Таблица 4 – Описание параметров «Возраст» и «Возраст менархе» в исследуемых группах и результаты сравнения критерием Манна-Уитни

	Группа	Медиана	Среднее значение	Статистическое отклонение	Q3	Минимум	Максимум	Q1	р Шапиро-Уилка	р Манна-Уитни
Возраст	ПВ*	34.000	36.061	8.542	42.750	19.000	59.000	30.000	0.067	0,313
	Р**	33.000	34.659	7.985	39.000	22.000	56.000	28.750	0.024	
Возраст менархе	ПВ	13.000	13.000	1.339	14.000	10.000	18.000	12.000	< .001	<0,001
	Р	11.000	11.167	1.208	11.750	9.000	15.000	11.000	< .001	

*ПВ – первично-выявленный эндометриоз яичников

**Р – рецидив эндометриоза яичников

Распределение исследуемых пациенток в группе с первично-выявленными ЭКЯ и рецидивированными ЭКЯ было примерно одинаковым (Рисунок 2,3)

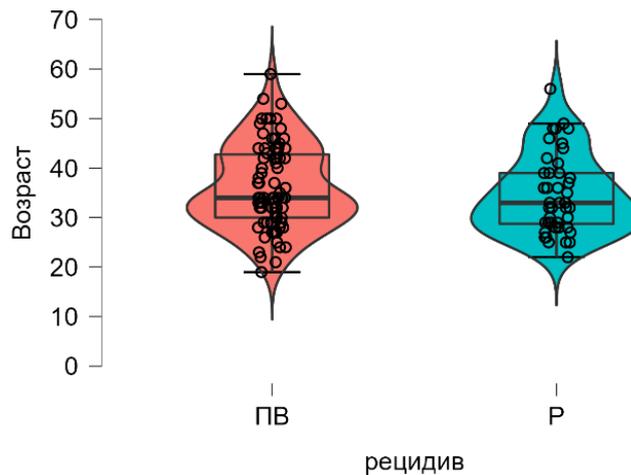


Рисунок 2 – Распределение по возрасту в группах первичного эндометриоза и рецидивирующего

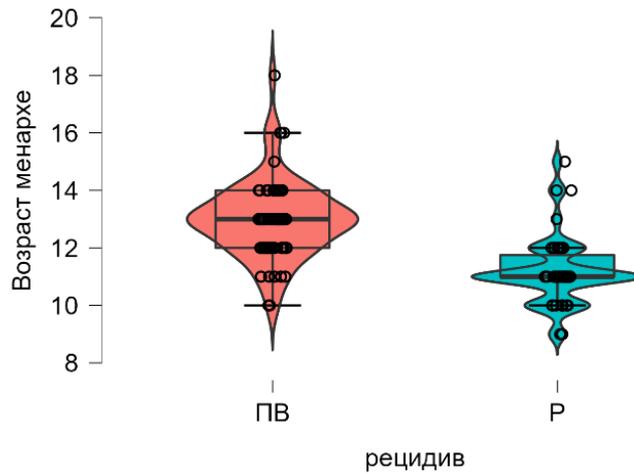


Рисунок 3 – Распределение по возрасту менархе в группах первичного эндометриоза и рецидивирующего

Согласно результатам анализа с помощью критерия Манна-Уитни было показано, что возраст менархе в группе рецидива был статистически значимо ниже, чем в группе первично выявленного эндометриоза и составил $13 \pm 1,339$ и $11,167 \pm 1,208$, соответственно ($p < 0,001$).

При оценке менструальной функции у пациенток в группах сравнения (первичный эндометриоз и рецидив) были рассмотрены клинические симптомы: болезненность, обильность менструаций, а также регулярности цикла (Рисунок 4,5,6).

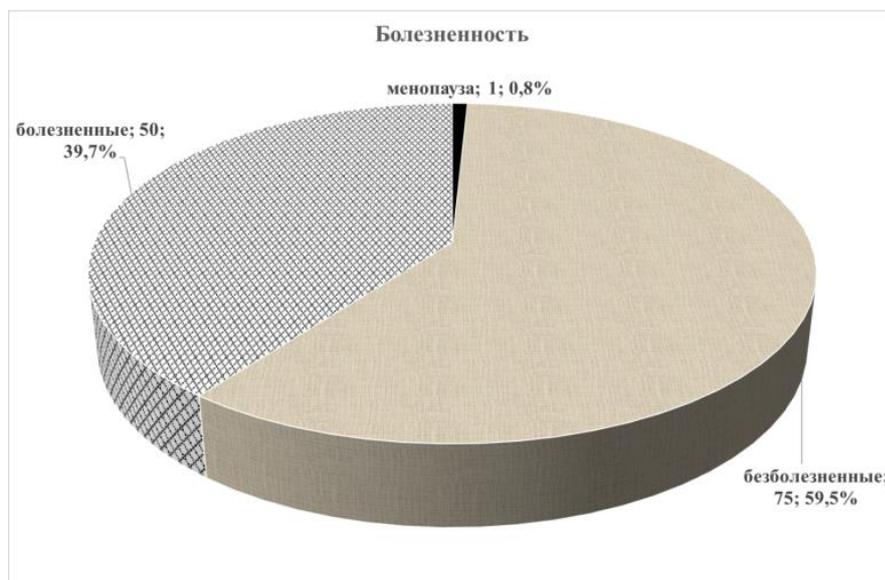


Рисунок 4 – Распределение клинического симптома «Болезненность менструального цикла» по подгруппам

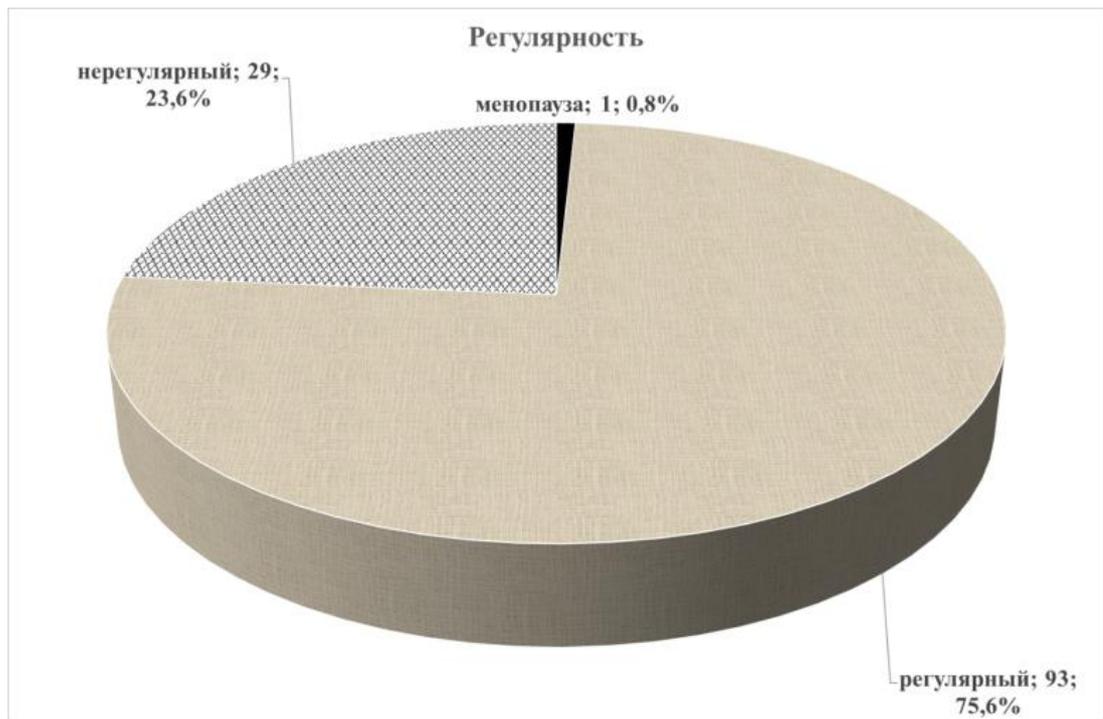


Рисунок 5 – Распределение клинического симптома «Регулярность менструального цикла» по подгруппам

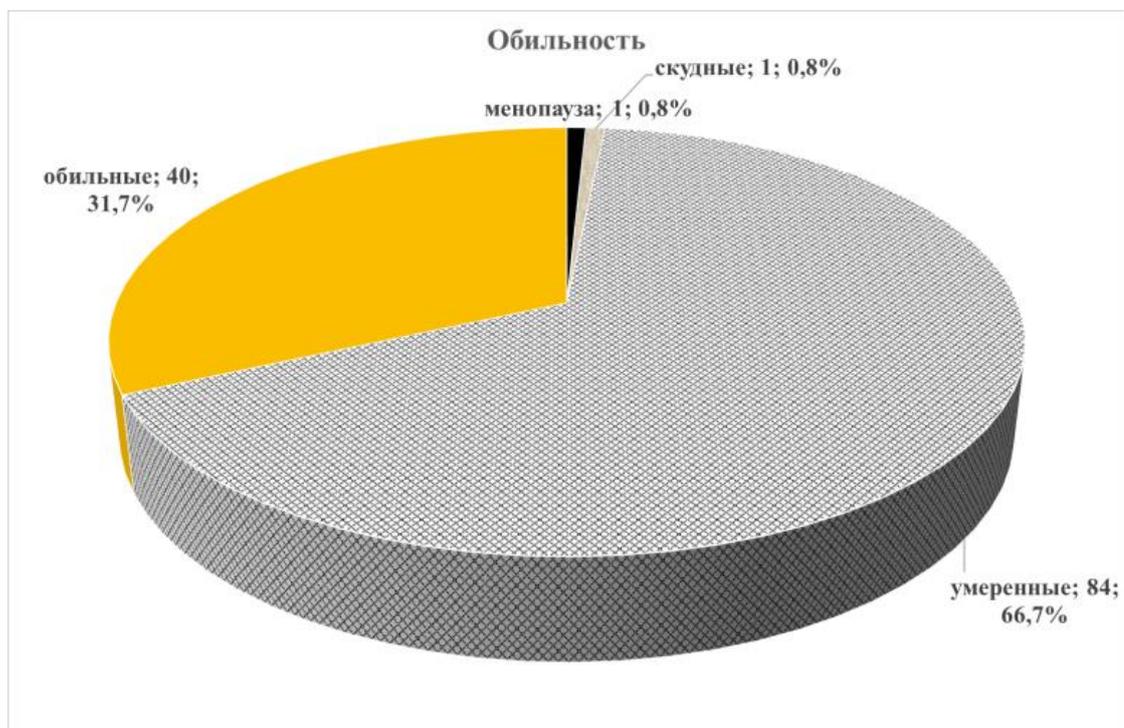


Рисунок 6 – Распределение клинического симптома «Обильность менструального цикла» по подгруппам

По результатам анализа было показано, что нарушения менструальной функции статистически значимо чаще встречались в группе рецидива ЭКЯ по всем трем параметрам оценки (Таблица 5, Рисунок 7).

Таблица 5 – Таблицы сопряженности для оценки менструальной функции

1. Болезненность		ПВ	Р
безболезненные	Количество	55,00	21,00
	%	77.465 %	50.000 %
болезненные	Количество	15,00	21,00
	%	21.127 %	50.000 %
менопауза	Количество	1,00	0,00
	%	1.408 %	0.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	10.457	2,00	0,01
2. Регулярность цикла		ПВ	Р
регулярный	Количество	69,00	26,00
	%	97.183 %	61.905 %
менопауза	Количество	1,00	0,00
	%	1.408 %	0.000 %
нерегулярный	Количество	1,00	16,00
	%	1.408 %	38.095 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	28.107	2,00	< 0,01
3. Обильность		ПВ	Р
умеренные	Количество	60,00	26,00
	%	84.507 %	61.905 %
менопауза	Количество	1,00	0,00
	%	1.408 %	0.000 %
обильные	Количество	9,00	16,00
	%	12.676 %	38.095 %
скудные	Количество	1,00	0,00
	%	1.408 %	0.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	10.662	3,00	0,01

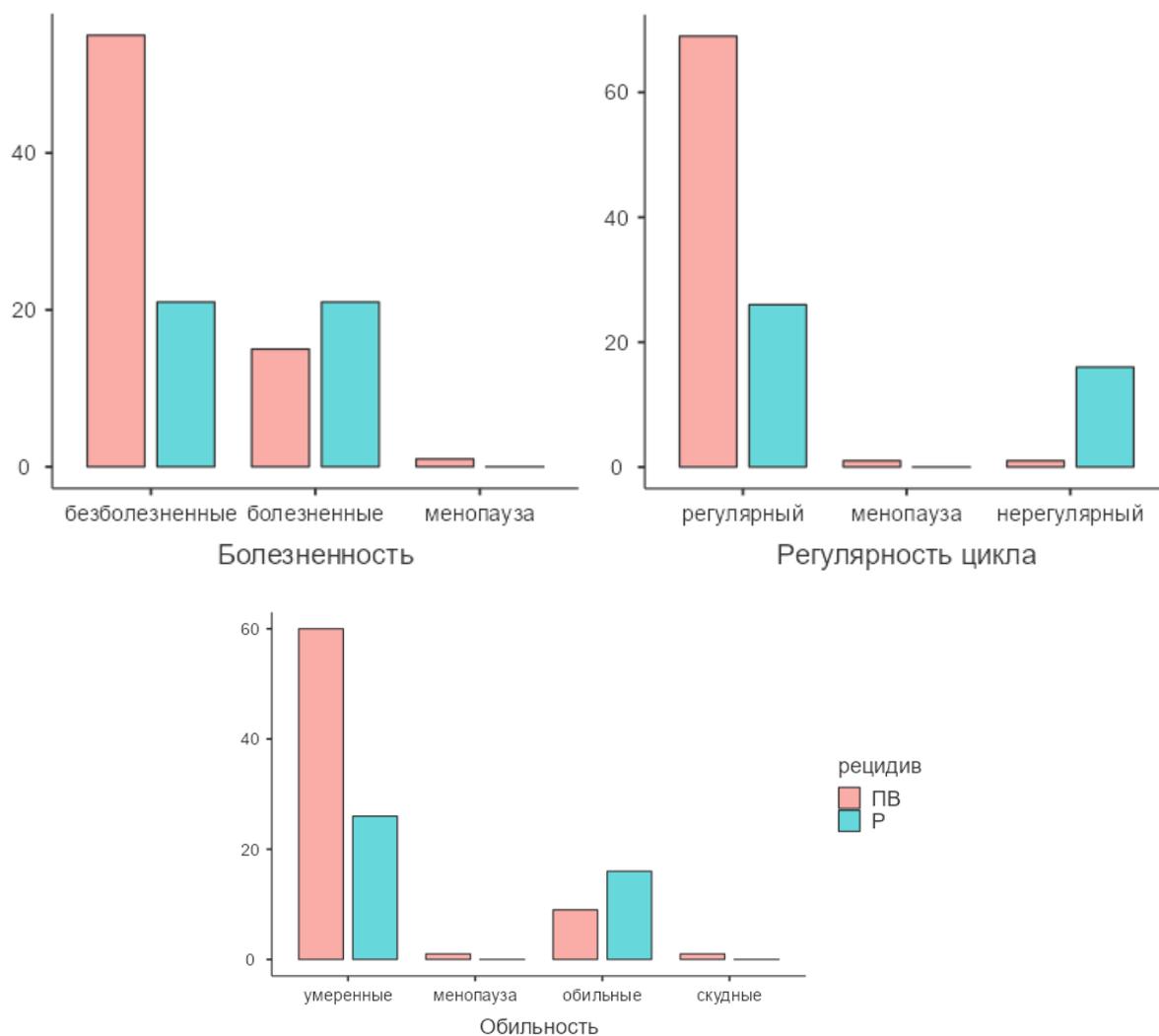


Рисунок 7 – Количественное распределение нарушений менструальной функции (болезненность, регулярность цикла, обильность) у пациенток в исследуемых группах

Следующим этапом проводилась оценка экстрагенитальной патологии. Оценка проводилась по параметрам наличия у пациенток ожирения, бронхиальной астмы, хронического холецистита, ХПН, ФКМ, ВРВНК, патологии ЩЖ, хронического гастрита, анемия и АГ.

Согласно результатам оценки с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой на непрерывность было показано, что в группе рецидива статистически значимо чаще встречались ожирение ($p=0,003$), ФКМ ($p<0,001$), ВРВНК ($p<0,001$), патологии ЩЖ ($p=0,011$) и артериальная гипертензия ($p<0,001$) (Таблица 6, Рисунок 8).

Таблица 6 – Таблица сопряженности для оценки экстрагенитальной патологии

Ожирение		ПВ	Р
Нет	Количество	65	23
	%	79.268 %	52.273 %
Да	Количество	17	21
	%	20.732 %	47.727 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	8,67	1,00	0,003
Бронхиальная астма		ПВ	Р
Нет	Количество	63	33
	%	76.829 %	75.000 %
Да	Количество	19	11
	%	23.171 %	25.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	1.091e-4	1,00	0,992
Хронический холецистит		ПВ	Р
Нет	Количество	45	18
	%	54.878 %	40.909 %
Да	Количество	37	26
	%	45.122 %	59.091 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	1,71	1,00	0,191
ФКМ		ПВ	Р
Нет	Количество	49	11
	%	59.756 %	25.000 %
Да	Количество	33	33
	%	40.244 %	75.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	12,51	1,00	< .001
ХПН		ПВ	Р
Нет	Количество	74	39
	%	90.244 %	88.636 %
Да	Количество	8	5
	%	9.756 %	11.364 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	1.089e-29	1,00	1,000

Продолжение таблицы 6

Варикозное расширение вен нижних конечностей		ПВ	Р
Нет	Количество	78,00	28,000
	%	95.122 %	63.636 %
Да	Количество	4	16
	%	4.878 %	36.364 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	18,97	1,00	< .001
Патологии ЦЖ		ПВ	Р
Нет	Количество	67	26
	%	81.707 %	59.091 %
Да	Количество	15	18
	%	18.293 %	40.909 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	6,45	1,00	0,011
Хронический гастрит		ПВ	Р
Нет	Количество	61	25
	%	74.390 %	56.818 %
Да	Количество	21	19
	%	25.610 %	43.182 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	3,31	1,00	0,069
Анемия		ПВ	Р
Нет	Количество	69	36
	%	84.146 %	81.818 %
Да	Количество	13	8
	%	15.854 %	18.182 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	0,01	1,00	0,933
АГ		ПВ	Р
Нет	Количество	73	26
	Продолжение Таблицы 6		
	%	89.024 %	59.091 %
Да	Количество	9	18
	%	10.976 %	40.909 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	13,51	1,00	< .001

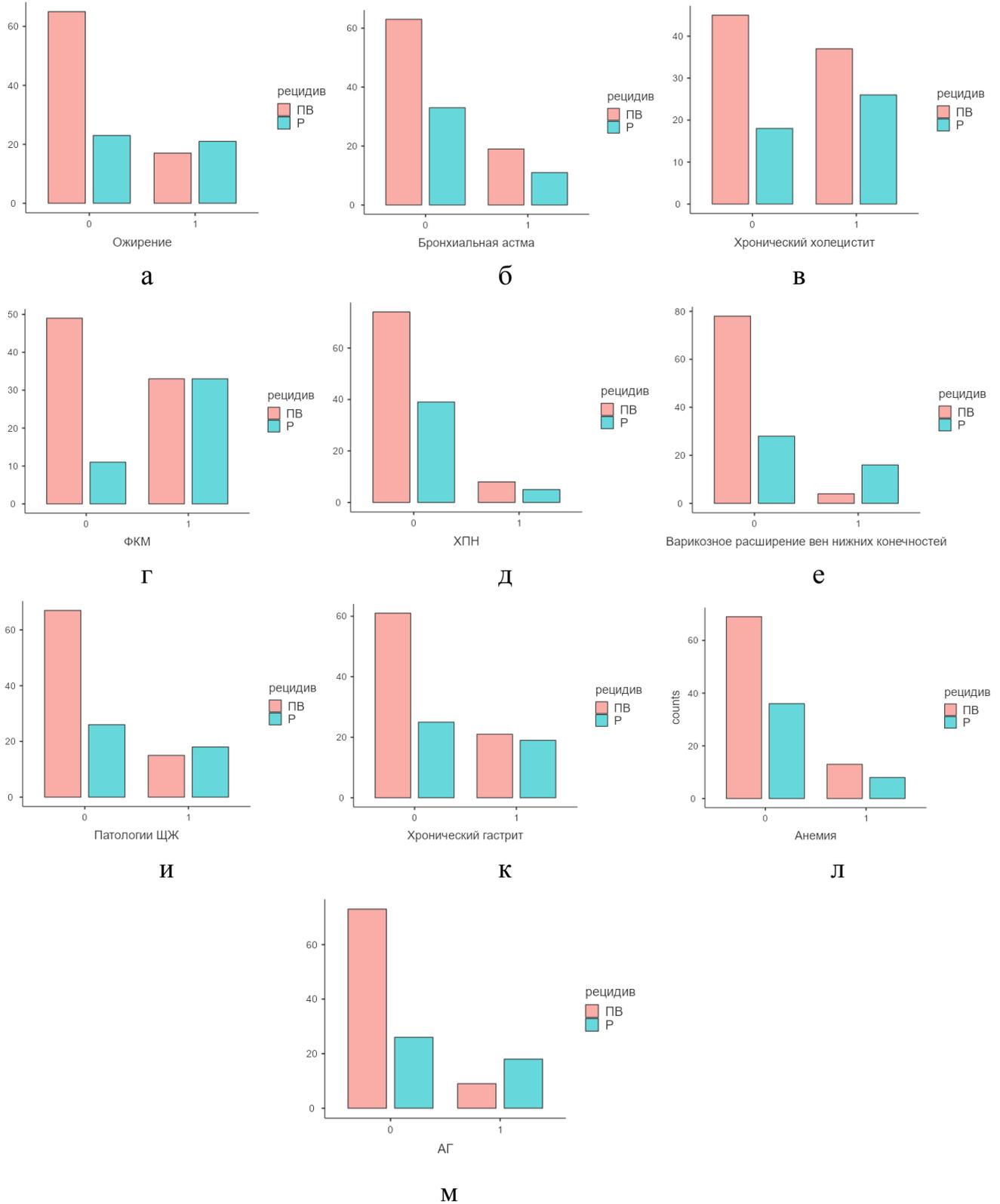


Рисунок 8 – Количественное распределение экстрагенитальной патологии (а-ожирение, б-БА, в-хронический холецистит, г-ФКМ, д-ХПН, е-варикозное расширение вен нижних конечностей, и-патологии ЩЖ, к-хронический гастрит, л-анемия, м-АГ) у пациенток в исследуемых группах

Стоит отметить, что по показателям общего ИМТ и уровня стресса группа рецидива (Р) превосходила группу первично выявленного эндометриоза, что косвенно свидетельствует о накоплении этих эффектов в группе рецидива (Таблица 7, Рисунок 9)

Таблица 7 – Описание параметров «ИМТ» и «Уровень стресса» в исследуемых группах и результаты сравнения критерием Манна-Уитни

Параметр	группа	Медиана	Ср.Зн.	Ст. Откл.	Q3	Мин	Макс	Q1	p Шапиро-Уилка	p Манна-Уитни
ИМТ	ПВ	25,70	26,05	4,35	18,80	40,10	22,23	29,73	0,01	0,002
	Р	28,50	28,73	3,76	24,30	43,10	26,15	30,35	< .001	
стресс	ПВ	4,00	4,20	2,25	1,00	10,00	2,00	6,00	< .001	0,006
	Р	5,00	5,52	2,55	1,00	10,00	4,00	7,25	0,04	

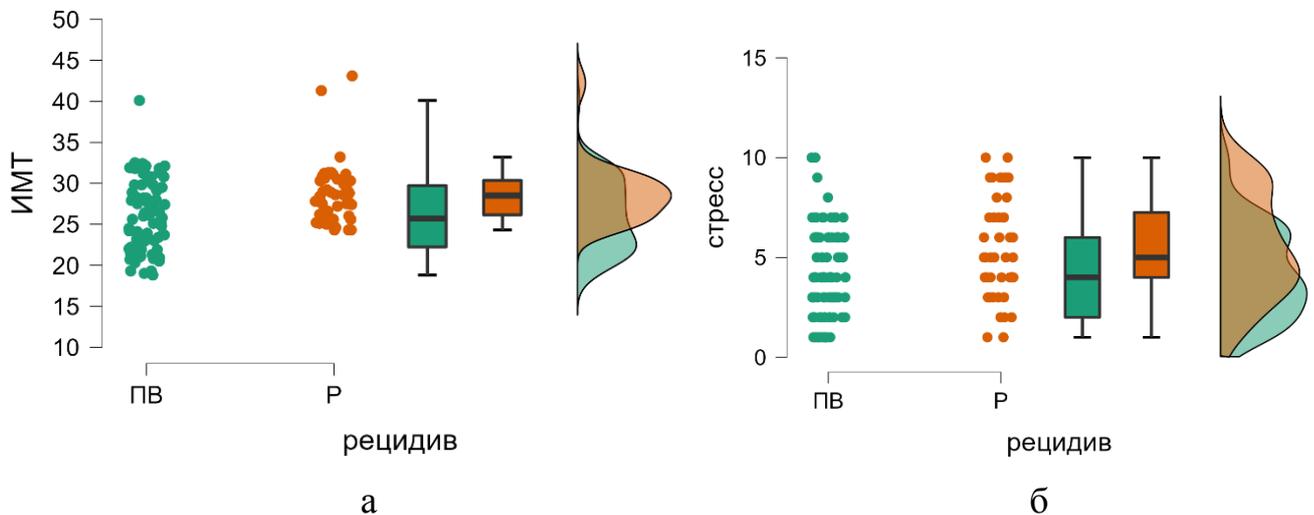


Рисунок 9 – Распределение по ИМТ (а) и уровню стресса (б) в группах ПВЭ и рецидивирующего эндометриоза

Следующим этапом мы оценили патологии репродуктивной системы пациенток по параметрам наличия миом, внутреннего эндометриоза и гиперплазии эндометрия. По результатам анализа было показано, что патологии

репродуктивной системы статистически значимо чаще встречались в группе рецидива эндометриоза по всем трем параметрам оценки (Таблица 8, Рисунок 10)

Таблица 8 – Таблицы сопряженности для патологии репродуктивной системы

Миомы		ПВ	Р
Нет	Количество	63	16
	%	76.829 %	36.364 %
Да	Количество	19	28
	%	23.171 %	63.636 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	18.356	1	< .001
Внутренний эндометриоз		ПВ	Р
Нет	Количество	67	23
	%	81.707 %	52.273 %
Да	Количество	15	21
	%	18.293 %	47.727 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	10.757	1	0.001
Гиперплазия эндометрия		ПВ	Р
Нет	Количество	50	16
	%	60.976 %	36.364 %
Да	Количество	32	28
	%	39.024 %	63.636 %
Значение критерия Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	6.002	1	0.014

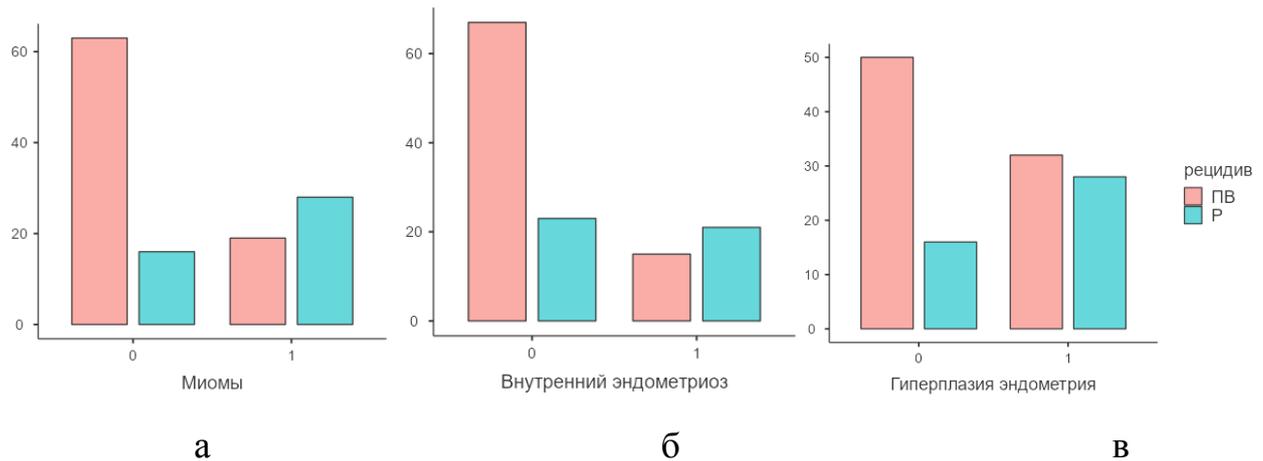


Рисунок 10 – Количественное распределение патологий репродуктивной системы: миомы (а), внутренний эндометриоз (б), гиперплазия эндометрия(в), у пациенток в исследуемых группах

Следующим этапом мы оценили гинекологический анамнез у исследуемых пациенток, а именно наличие в анамнезе выскабливаний и миомэктомий. По результатам анализа было показано, что в группе рецидива ЭКЯ внутриматочные вмешательства встречались статистически значимо чаще. (Таблица 9, Рисунок 11).

Таблица 9 – Таблицы сопряжённости для гинекологического анамнеза

Выскабливания			
		ПВ	Р
Нет	Количество	43	11
	%	52.439 %	25.000 %
Да	Количество	39	33
	%	47.561 %	75.000 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	7.719	1	0.005
Миомэктомии		ПВ	Р
Нет	Количество	55	15
	%	67.073 %	34.091 %
Да	Количество	27	29
	%	32.927 %	65.909 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	11.315	1	< .001

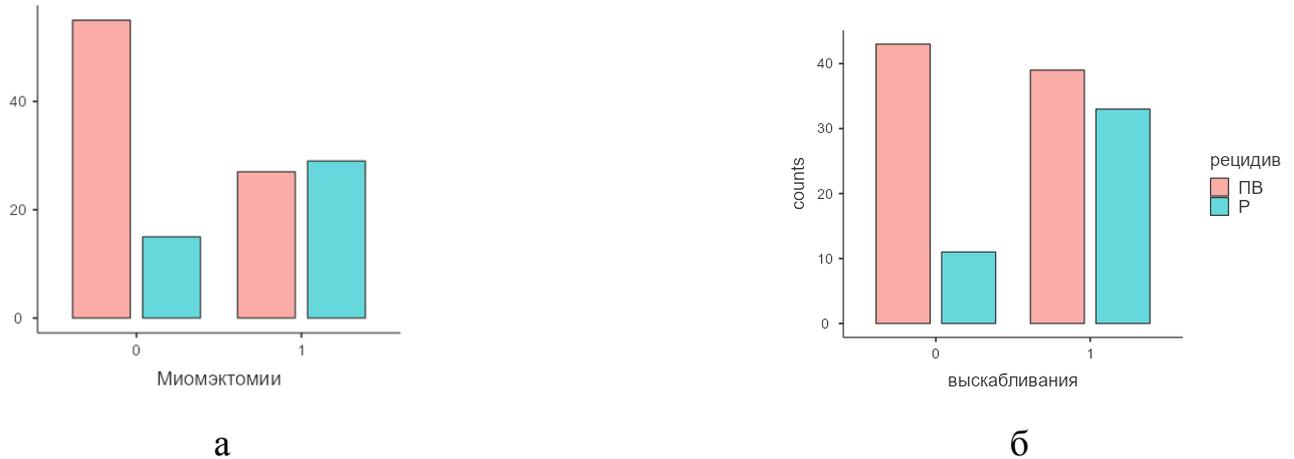


Рисунок 11 – Количественное распределение гинекологического анамнеза: миомэктомии (а), выскабливания (б), у пациенток в исследуемых группах

Следующим этапом производилась оценка положения матки у исследуемых пациенток (ретрофлексию или антефлексию). По результатам анализа было показано, что в группе первично-выявленных ЭКЯ положение матки ретрофлексию встречалось статистически значимо чаще. (Таблица 10, Рисунок 12).

Таблица 10 – Таблица сопряженности для положения матки

Положение матки			
		ПВ	Р
Антефлексия	Количество	56	21
	%	68.293 %	47.727 %
Ретрофлексия	Количество	26	23
	%	31.707 %	52.273 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	4.267	1	0.039

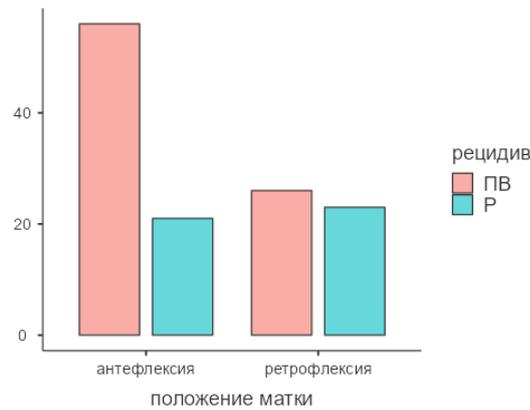


Рисунок 12 – Количественное распределение вариантов положения матки

Далее производилась оценка наследственности у исследуемых пациенток (наличие эндометриоза любой локализации у родственников 1 линии). По результатам анализа было показано, что у пациенток из группы рецидива ЭКЯ родственники 1 линии страдали эндометриозом той или иной локализации чаще, чем в группе первично-выявленных ЭКЯ. (Таблица 11, Рисунок 13).

Таблица 11 – Таблица сопряженности для наследственности

Наследственность		рецидив	
		ПВ	Р
Нет	Количество	51	12
	%	62.195 %	27.273 %
Да	Количество	31	32
	%	37.805 %	72.727 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	13.969	1	< .001

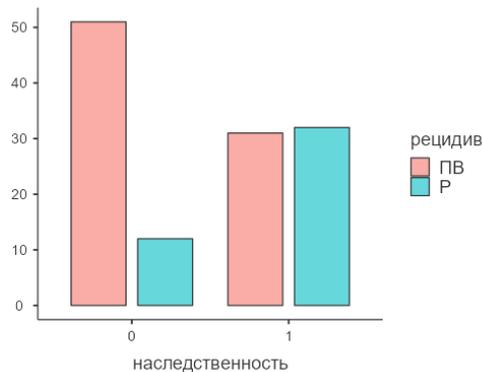


Рисунок 13 – Количественное распределение по фактору «Наследственность»

Немаловажную роль в развитии многих соматических заболеваний играет курение, поэтому мы также исследовали данный показатель у пациентов из двух групп сравнения. По результатам анализа в группе рецидива ЭКЯ курящие женщины встречались статистически значимо чаще (Таблица 12, Рисунок 14).

Таблица 12 – Таблица сопряжённости для фактора курения

Курение			
		ПВ	Р
Нет	Количество	69	14
	%	84.146 %	31.818 %
Да	Количество	13	30
	%	15.854 %	68.182 %
Сравнение тестом Хи-квадрат с поправкой Йейтса			
	Значение	df	p
X ²	32.590	1	< .001

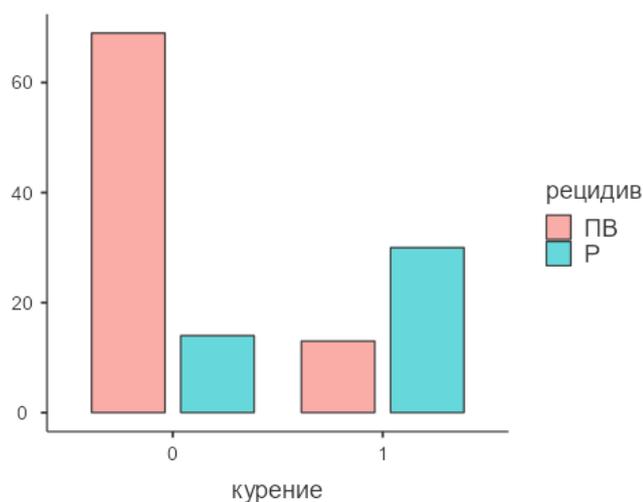


Рисунок 14 – Количественное распределение анамнестического фактора «курение»

Учитывая репродуктивные планы пациенток и тяжесть течения эндометриоза (особенно в группе с рецидивами ЭКЯ), в 62,2% случаях была назначена послеоперационная терапия лекарственными средствами. Препаратами выбора являлись: КОК (41%), диеногест (33%), ЗГТ (12%), АГнРГ (3%) и НПВС (11%) (Рисунок 15). Длительность приёма препаратов в среднем составила 3 месяца (37,9%), от 3 до 6 месяцев лекарственную терапию принимали 24,1%,

продолжали принимать на момент опроса 20,7% пациенток и лишь в 1,4% наблюдений пациентки принимали назначенную терапию от 6 месяцев до года.

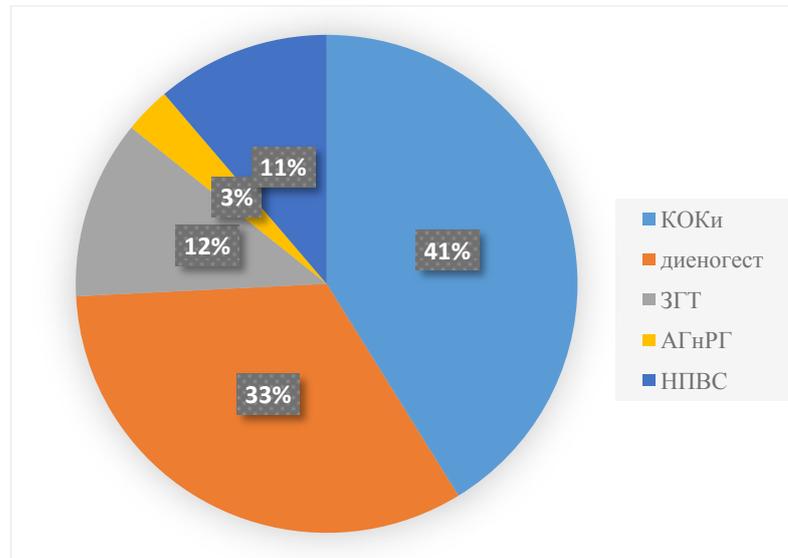


Рисунок 15 – Частота распределения типов медикаментозного лечения

При сравнении групп первичных и рецидивных пациентов по различным гистологическим типам значимых различий не обнаружено, что дало возможность объединить пациентов из групп первичного и рецидивирующего эндометриоза по признаку «Гистологический тип» и выявить ряд статистически значимых ассоциаций между гистологическим типом кисты по категоризирующей переменной «Клинический признак» (Рисунок 16, Таблицы 13-21).

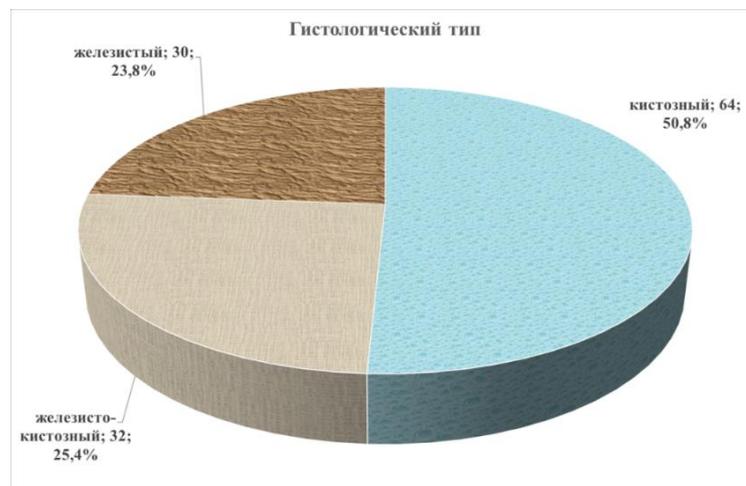


Рисунок 16 – Частота распределения гистологических типов эндометриоза

Таблица 13 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с АГ

Гистологический тип	Всего	С АГ	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	64	8	12,50%	6,64%	21,25%
железисто-кистозный	32	10	31,25%	18,57%	46,75%
железистый	30	9	30,00%	17,29%	45,89%
Всего	126	27	21,43%	15,30%	28,75%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,028	
кистозный		железистый		0,041	
железисто-кистозный		железистый		0,567	

Таблица 14 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с варикозным расширением вен нижних конечностей

Гистологический тип	Всего	С ВРВНК	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	64	4	6,25%	2,59%	13,09%
железисто-кистозный	32	8	25,00%	13,75%	39,97%
железистый	30	8	26,67%	14,73%	42,28%
Всего	126	20	15,87%	10,62%	22,54%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,013	
кистозный		железистый		0,009	
железисто-кистозный		железистый		0,555	

Таблица 15 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с внутриматочными вмешательствами (аборты, выскабливания, миомэктомии)

Гистологический тип	Всего	С Внутриматочными вмешательствами (аборты, выскабливания, миомэктомии)	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	64	48	75,00%	64,31%	83,70%
железисто-кистозный	32	17	53,13%	37,66%	68,11%
железистый	30	14	46,67%	31,30%	62,57%
Всего	126	79	62,70%	54,45%	70,41%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,028	
кистозный		железистый		0,007	
железисто-кистозный		железистый		0,400	

Таблица 16 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с послеоперационной гормональной терапией в течение 1 месяца

Гистологический тип	Всего	С гормональной терапией после операции в течение 1 мес	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	56	4	7,14%	2,96%	14,87%
железисто-кистозный	30	7	23,33%	12,28%	38,57%
железистый	30	10	33,33%	19,93%	49,40%
Всего	116	21	18,10%	12,28%	25,36%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,038	
кистозный		железистый		0,003	
железисто-кистозный		железистый		0,284	

Таблица 17 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с послеоперационной гормональной терапией в течение 3 месяцев

Гистологический тип	Всего	С гормональной терапией после операции в течение 3 месяцев	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	56	7	12,50%	6,38%	21,88%
железисто-кистозный	30	9	30,00%	17,29%	45,89%
железистый	30	12	40,00%	25,46%	56,14%
Всего	116	28	24,14%	17,43%	32,03%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,047	
кистозный		железистый		0,004	
железисто-кистозный		железистый		0,294	

Таблица 18 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с послеоперационной гормональной терапией в течение 6 месяцев

Гистологический тип	Всего	С гормональной терапией после операции в течение 6 месяцев	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	56	13	23,21%	14,39%	34,44%
железисто-кистозный	30	10	33,33%	19,93%	49,40%
железистый	30	16	53,33%	37,43%	68,70%
Всего	116	39	33,62%	25,90%	42,09%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,224	
кистозный		железистый		0,005	
железисто-кистозный		железистый		0,096	

Таблица 19 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с послеоперационной гормональной терапией в течение 1 года и более

Гистологический тип	Всего	С гормональной терапией после операции в течение 1 года и более	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	56	14	25,00%	15,83%	36,42%
железисто-кистозный	30	13	43,33%	28,34%	59,40%
железистый	30	16	53,33%	37,43%	68,70%
Всего	116	43	37,07%	29,09%	45,65%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,068	
кистозный		железистый		0,009	
железисто-кистозный		железистый		0,303	

Таблица 20 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с рецидивом эндометриоидных кист в течение 3-х лет после операции

Гистологический тип	Всего	С рецидивом кист в течение 3 лет после операции	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	64	9	14,06%	7,76%	23,15%
железисто-кистозный	32	16	50,00%	34,74%	65,26%
железистый	30	19	63,33%	47,19%	77,34%
Всего	126	44	34,92%	27,38%	43,10%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		<0,001	
кистозный		железистый		<0,001	
железисто-кистозный		железистый		0,212	

Таблица 21 – Ассоциация гистологических типов эндометриоза с курением

Гистологический тип	Всего	С курением	%	95%-ные доверительные границы	
				от	до
кистозный	64	14	21,88%	13,75%	32,23%
железисто-кистозный	32	14	43,75%	29,09%	59,36%
железистый	30	15	50,00%	34,33%	65,67%
Всего	126	43	34,13%	26,65%	42,28%
Достоверность различий при попарном сравнении					
кистозный		железисто-кистозный		0,025	
кистозный		железистый		0,007	
железисто-кистозный		железистый		0,406	

Наиболее выраженные различия были обнаружены между кистозным типом и железисто-кистозным, а также между кистозным и железистым по клиническим признакам: АГ, варикозное расширение вен нижних конечностей, рецидив кист в течение 3 лет после операции, курение, внутриматочные вмешательства, послеоперационная гормональная терапия (1,3,6 месяце и более года), достоверных различий между вариантами ГТ железисто-кистозный и железистый не выявлено ни по одному из клинических признаков.

Следующим этапом проводился анализ отдаленных результатов анкетирования, которое было составлено специально в рамках диссертационного исследования. Главное, на что обращалось внимание – репродуктивные исходы. Из всех пролеченных пациенток (126) 33,3% (42) были заинтересованы в наступлении беременности. Из них 55,6% (23) имели успешные роды здоровым плодом, из которых 3,2 % (2) прибегнули к методам ВРТ. 11,1% (4,75) пациенток имели преждевременные роды, у 11,1% (4,75) пациенток случился самопроизвольный аборт на раннем или позднем сроке беременности, 11,1% (4,75) были беременны на момент опроса и такой же процент пациенток находился на этапе планирования (Рисунок 17).

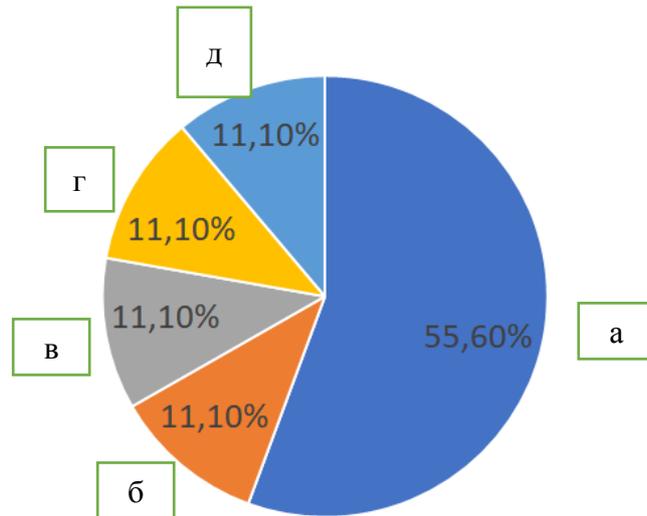


Рисунок 17 – Исходы беременности в случае её наступления (а - успешные роды здоровым плодом, б – преждевременные роды, в – беременны на момент опроса, г – на этапе планирования)

Все пациентки, имевшие успешные роды здоровым плодом, забеременели в течение 1 года после оперативного лечения. Они имели 1-2 степень распространения ЭКЯ, их возраст был в диапазоне от 18 до 35, им была проведена лапароскопическая операция с минимально возможным термическим воздействием для сохранения овариального резерва. Длительность заболевания у пациенток, имевших успешные роды, составила менее 3 лет (в среднем 2,8 года).

3.2. Выявление клиничко-anamнестических маркеров послеоперационного рецидива заболевания

Для оценки прогностических факторов риска послеоперационного рецидива на основе информации о пациентах ретроспективной группы была использована линейная регрессия, так как бинарная логистическая регрессия давала расхожимость из-за сильной корреляции используемых факторов.

При независимой оценке факторов риска наиболее сильным оказался фактор - «степень распространения эндометриоза яичников» ($r=-0,793$, $p<0,001$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Факторы риска послеоперационного рецидива в порядке убывания силы связи

Фактор	Коэфф. Корр.	P	N
Степень распространения эндометриоза яичников	-0,793	<0,001	126
Внутриматочные вмеш-ва (аборты, выскабливания, миомэктомии)	-0,743	<0,001	126
Гормональная терапия после операции 1 год и более	0,614	<0,001	116
Гормональная терапия после операции 6 месяцев	0,572	<0,001	116
Менархе_прогноз	0,551	<0,001	126
Курение	0,526	<0,001	126
Артериальная гипертензия	0,508	<0,001	126
Кистозный_тип	-0,445	<0,001	126
Гистологический тип кисты	0,444	<0,001	126
Гормональная терапия после операции 3 мес	0,431	<0,001	116
Возраст менархе	-0,422	<0,001	126
Гормональная терапия после операции 1 мес	0,417	<0,001	116
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,411	<0,001	126
Миомы	0,399	<0,001	126
АГ	0,348	<0,001	126
Наследственность	0,333	<0,001	126
Фиброзно-кистозная мастопатия	0,332	<0,001	126
Внутренний эндометриоз	0,311	<0,001	126
Нерегулярный цикл	0,305	0,001	123
ИМТ	0,296	0,001	126
Ожирение	0,28	0,001	126
Стресс	0,261	0,003	126
Патологии ЦЖ	0,245	0,006	126
Гиперплазия эндометрия	0,235	0,008	126
Приём гормональной терапии до операции	-0,216	0,015	126
Положение матки	0,201	0,024	126
Хронический гастрит	0,18	0,044	126

Фактор «возраст менархе» можно поделить на 3 группы: «до 12 лет», «12 лет» и «старше 12». В этом случае для пациенток с возрастом до 12 лет вероятность рецидива 66%, для пациенток с возрастом менархе 12 лет – 28% и старше 12 лет – 7,84%.

В качестве следующего шага был реализован подход, основанный на использовании частных коэффициентов корреляции: сила корреляционных связей была рассмотрена под контролем фактора «степень распространения эндометриоза яичников» (Таблица 23).

Таблица 23 – Факторы риска послеоперационного рецидива в порядке убывания силы связи под контролем фактора «степень распространения эндометриоза яичников»

Фактор	Частный коэфф. корр.	p	N
Курение	0,362	<0,001	123
Кистозный тип	-0,354	<0,001	123
Гистологический тип кисты	0,35	<0,001	123
Гормональная терапия после операции 6 мес	0,341	<0,001	113
Гормональная терапия после операции 1 год и более	0,339	<0,001	113
Артериальная гипертензия	0,334	<0,001	123
Менархе прогноз	0,325	<0,001	123
АГ	0,296	0,001	123
Миомы	0,266	0,003	123
Гормональная терапия после операции 3 мес	0,266	0,004	113
ИМТ	0,263	0,003	123
Приём гормональной терапии до операции	-0,262	0,003	123
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,247	0,006	123
Внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)	-0,241	0,007	123
Нерегулярный цикл	0,239	0,008	120
Фиброзно-кистозная мастопатия	0,235	0,008	123
Гормональная терапия после операции 1 мес	0,23	0,013	113
Ожирение	0,216	0,016	123
Возраст менархе	-0,186	0,038	123

Таблица 24 – Таблица прогнозирования риска рецидива по методу линейной регрессии

	B	Стат. погр. B	β	t	p
(Константа)	0,2130	0,1411		1,510	0,134
Степень распространения эндометриоза яичников	-0,3437	0,0815	-0,354	-4,216	<0,001
Курение	0,1343	0,0458	0,134	2,930	0,004
Кистозный тип	-0,1916	0,0421	-0,197	-4,551	<0,001
Гормональная терапия после операции 1 год и более	0,1546	0,0502	0,154	3,078	0,003
Артериальная гипертензия	0,1658	0,0463	0,167	3,582	0,001
ИМТ	0,01443	0,00481	0,128	3,001	0,003
Внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)	-0,2014	0,0758	-0,202	-2,656	0,009

При использовании прогностического потенциала факторов риска послеоперационного рецидива (Таблицы 24) по методу линейной регрессии предложена математическая формула определения риска послеоперационного рецидива:

$$\begin{aligned}
 \text{Риск послеоперационного рецидива} = & 0,213 \\
 & -0,3437 \times \text{«степень распространения эндометриоза яичников»} \\
 & + 0,1343 \times \text{«курение»} \\
 & - 0,1916 \times \text{«кистозный тип»} \\
 & + 0,1546 \times \text{«гормональная терапия после операции 1 год и более»} \\
 & + 0,1658 \times \text{«артериальная гипертензия»} \\
 & + 0,01443 \times \text{«ИМТ»} \\
 & - 0,2014 \times \text{«внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания,} \\
 & \quad \text{миомэктомии)»}
 \end{aligned}$$

Учитывая бинарный характер параметров предикторов, была использована следующая кодировка:

- «степень распространения эндометриоза яичников» = 0, если это – 1 или 2 степень, и = 1, если это – 3 или 4 степень;
- «курение» = 0, если не курит, и = 1, если курит;

- «кистозный тип» =1, если гистологический тип – кистозный, и = 0, если железистый или кистозно-железистый;
- «гормональная терапия после операции 1 год и более» = 1, если было, и =0, если нет;
- «артериальная гипертензия» =1, если было, и =0, если нет;
- «ИМТ» – число, кг/м²;
- «внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)» =1, если было, и =0, если нет.

Для оценки точности прогнозирования построена ROC-кривая (Рисунок 18).

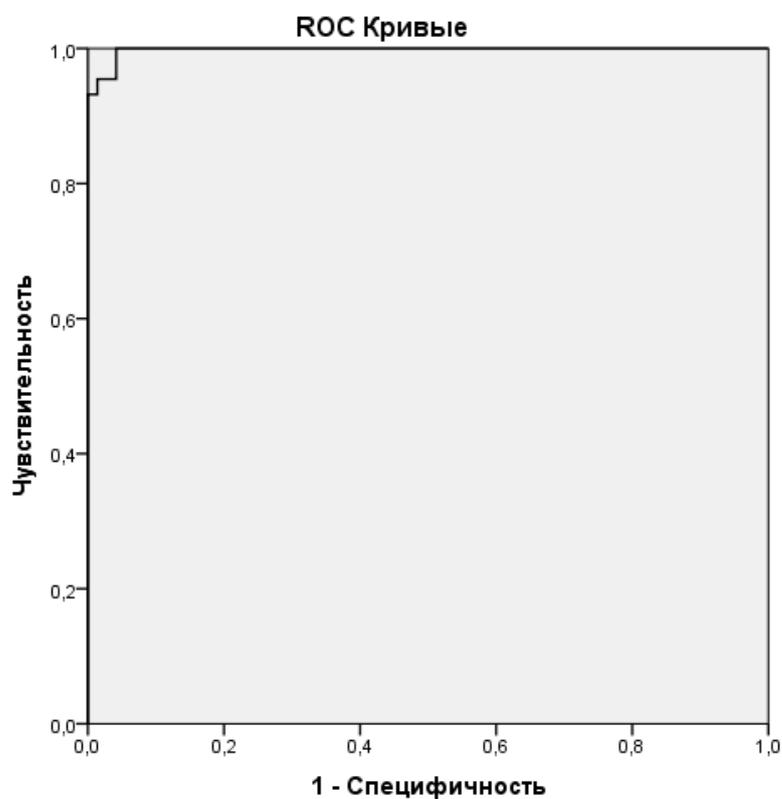


Рисунок 18 – ROC-кривая прогнозирования развития рецидива (AUC=0,998)

Перевод величины полученного прогноза в вероятность развития рецидива рассчитывается через совместное распределение прогноза и исхода (Таблица 25).

Таблица 25 – Таблица перевода величины прогноза в риск развития рецидива

Прогноз	Без рецидива	С рецидивом	Всего	Доля с рецидивом, %
до 0,5	69	0	69	0
от 0,5 до 0,7	3	4	7	57,14
более 0,7	0	40	40	100
Всего	72	44	116	37,93

Таким образом было определено, что пациенты с эндометриозом яичников по степени риска послеоперационного рецидива делятся на 3 группы:

- Если величина прогноза менее 0,5, то прогноз благоприятный, все 69 пациентов с таким значением были без рецидива;
- Если величина прогноза более 0,7, то прогноз неблагоприятный – все 40 пациентов с таким значением дали рецидив;
- В группу с риском рецидива около 50% попали лишь 7 пациентов из 116.

Также была проанализирована репродуктивная сохранность пациенток с эндометриозом яичников после оперативного вмешательства. При анализе наступления беременности и последующих родов у 11,1% наступила желанная беременность естественным путём, а 3,2% прибегнули к методам ВРТ, закончившимся благополучно. Из числа забеременевших пациенток 55,6% имели успешные роды здоровым плодом, у 11,1% были преждевременные роды, у 11,1% произошёл выкидыш на раннем сроке, 11,1% пациенток находились на этапе планирования на момент опроса и 11,1% женщин были беременные.

Более детальное представление отдалённых результатов лечения пациентов ретроспективной группы представлено на Рисунке 19.

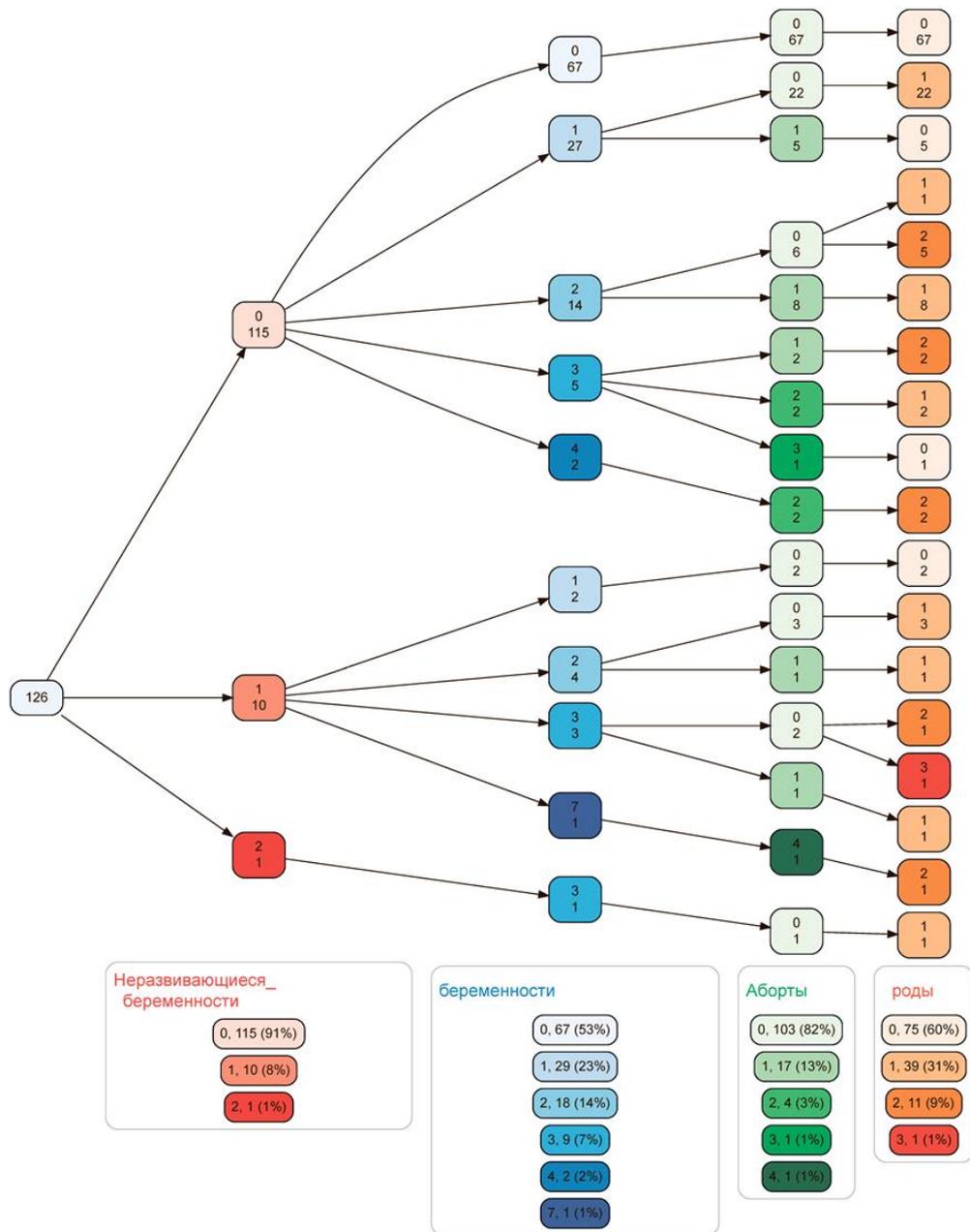


Рисунок 19 – Древо показателей состоятельности беременности в исследуемых группах

После оперативного лечения 22,2% пациенток указали в анкете, что имели те или иные гинекологические проблемы. В 27% случаях наступил рецидив ЭКЯ в течение 3 лет, у 18% была впервые выявлена миома матки, 11% столкнулись с маточными кровотечениями и такой же процент – с эрозией шейки матки, 11% имели побочные эффекты от проводимой гормональной терапии в послеоперационном периоде. Среди всех пролеченных больных 80% указали, что

остались удовлетворены результатами проведённого лечения, 13,3% затруднялись ответить и 6,7%— не удовлетворены.

3.3. Клиническая характеристика пациентов из группы проспективного анализа

На этапе проспективного исследования участвовали 80 пациентов, обратившихся за медицинской помощью на клинические базы кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с октября 2019 г. по февраль 2021 г. Все пациентки имели подтверждённый диагноз объёмных образований яичников с помощью инструментальных методов обследования с одно- или двухсторонней локализацией и разделены на 3 группы: пациентки с эндометриоидными кистами яичников, $n = 30$; пациентки с аденокарциномами яичников, $n = 25$; пациентки, которым была проведена биопсия яичника по медицинским показаниям, $n = 25$ (Рисунок 20).

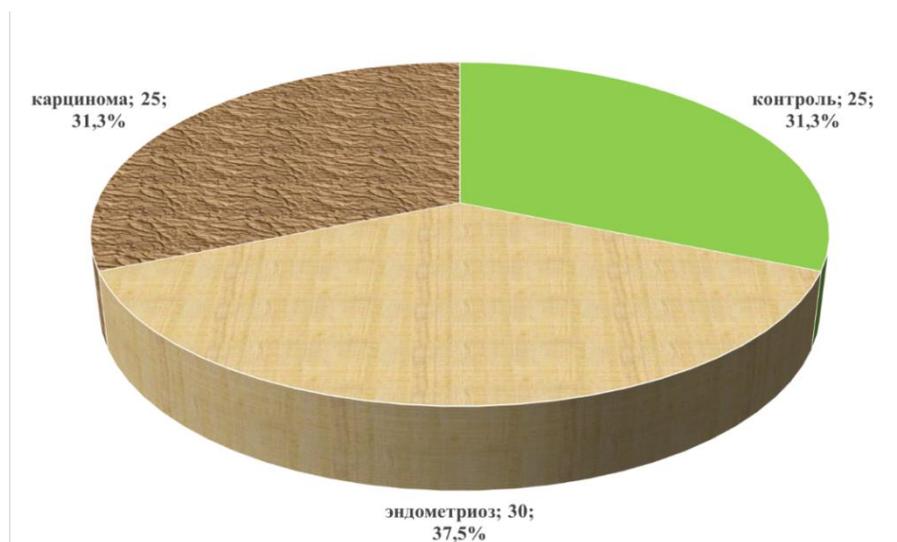


Рисунок 20 – Круговая диаграмма частоты распределения пациентов по клиническим подгруппам в проспективной группе

Средний возраст пациентов в подгруппе контроля составил $33,8 \pm 5,22$ лет, в подгруппе эндометриоза яичников $35,63 \pm 8,282$, в группе пациентов с аденокарциномой яичников $45,12 \pm 3,972$ года, данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Обращает на себя внимание тот факт, что пациенты из группы с аденокарциномой яичников были статистически значимо старше, чем пациенты групп контроля и эндометриоза (Таблица 26, 27).

Таблица 26 – Статистические параметры возраста в подгруппах

	Контроль	Эндометриоз	Карцинома	Все
Возраст	25	30	25	80
M	33,8	35,63	45,12	38,03
m	1,044	1,512	0,794	0,88
σ	5,22	8,282	3,972	7,874
Min	24	25	32	24
Q25	31	29,75	44	32
Me	34	32	46	38
Q75	38	44	48	45,75
Max	45	54	49	54

Таблица 27 – Достоверность различия возраста в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	0,329	0,886	0,191
Контроль vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001
Эндометриоз vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001

Возраст менархе в подгруппах проспективного анализа также статистически значимо различался (Таблица 28). Самое позднее начало менархе было характерно для первичного эндометриоза (>13 лет), в группа контроля (<12 лет) и группа с карциномой яичников (>10) близки к рецидивирующему эндометриозу (11 лет) (Таблица 28, 29).

Таблица 28 – Статистические параметры возраста менархе в подгруппах

	Контроль	Эндометриоз	Карцинома	Все
Возраст менархе	25	24	25	74
M	11,72	13,33	10,16	11,72
m	0,344	0,311	0,17	0,222
σ	1,72	1,523	0,85	1,905
Min	9	10	9	9
Q25	10	12,25	9	10
Me	12	13	10	11,5
Q75	13,5	14	11	13
Max	14	17	11	17

Таблица 29 – Достоверность различия возраста менархе в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	0,002	0,001	0,004	0,022
Контроль vs карцинома	<0,001	0,001	0,001	0,001
Эндометриоз vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

В ходе анализа клинико-anamнестических данных пациентов из проспективной группы было проведено сравнение частоты встречаемости изучаемых признаков в различных подгруппах. ИМТ значимо различался по всем подгруппам ($p < 0,001$): $22,628 \pm 2,543$ в группе контроля, $28,37 \pm 3,6926$ в группе с эндометриозом яичников, $32,788 \pm 4,5791$ в группе с аденокарциномой яичников (Таблица 30, 31).

Таблица 30 – Статистические параметры ИМТ в подгруппах

	Контроль	Эндометриоз	Карцинома	Все
ИМТ	25	30	25	80
M	22,628	28,37	32,788	27,956
m	0,5086	0,6742	0,9158	0,6101
σ	2,543	3,6926	4,5791	5,4568

Продолжение таблицы 30

Min	18,8	20,5	25,2	18,8
Q25	21,15	25,6	30,05	23,8
Me	22,2	28,4	31,9	27,85
Q75	24,6	30,8	37,45	30,9
Max	26,9	40,1	39,5	40,1

Таблица 31 – Достоверность различия ИМТ в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Эндометриоз vs карцинома	<0,001	0,001	0,001	0,004

При проведении оценки уровня стресса в подгруппах проспективного анализа в анкете пациентов использовалась 10-балльная шкала, где 0 – отсутствие стресса, 10 - максимальный уровень стресса, при этом ожидаемо выше оказались значения для группы с аденокарциномой яичников $7,04 \pm 2,3$ и чуть ниже для пациентов с эндометриозом $5,13 \pm 2,446$ (Таблица 32, 33).

Таблица 32 – Статистические параметры уровня стресса в подгруппах

	Контроль	Эндометриоз	Карцинома	Все
стресс	25	30	25	80
M	2,72	5,13	7,04	4,98
m	0,349	0,447	0,46	0,31
σ	1,745	2,446	2,3	2,774
Min	0	1	3	0
Q25	1,5	3	5,5	3
Me	3	5	7	4
Q75	4	7	9,5	7
Max	7	10	10	10

Таблица 33 – Достоверность различия уровня стресса в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	<0,001	0,001	<0,001	0,003
Контроль vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Эндометриоз vs карцинома	0,007	<0,001	0,005	0,085

Несмотря на условную роль показателя «стресс» для целей построения диагностических и прогностических моделей этот параметр фигурирует в дальнейших моделях, как яркое свидетельство роли психосоматических «факторов».

Также была проанализирована частота встречаемости в подгруппах таких клинических признаков как миомы, внутренний эндометриоз, гиперплазия эндометрия, АГ, варикозное расширение вен нижних конечностей, патология ЩЖ, хронический гастрит, анемия, курение и фиброзно-кистозная мастопатия (Рисунки 21-30, Таблицы 34-44). Факторы, обнаружившие статистически значимые различия были в дальнейшем использованы для построения регрессионной модели определения риска озлокачествления патологического процесса.

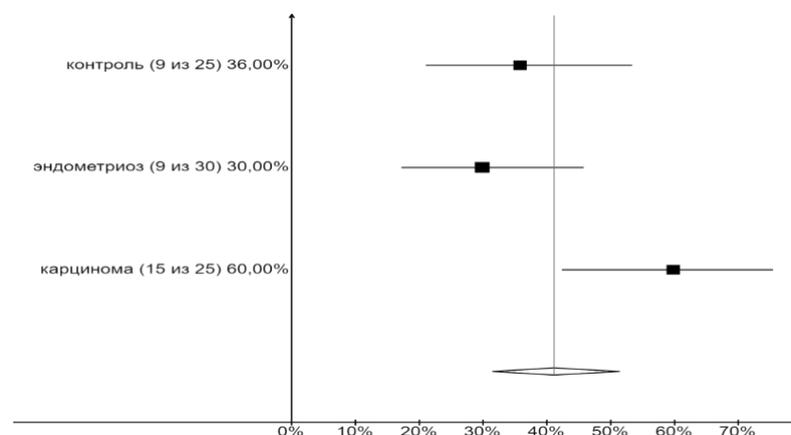


Рисунок 21 – Частота встречаемости миомы матки в исследуемых группах

Таблица 34 – Достоверность различия частоты наличия миом при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,426	0,061
Контроль vs карцинома	0,078	0,035
Эндометриоз vs карцинома	0,025	0,154

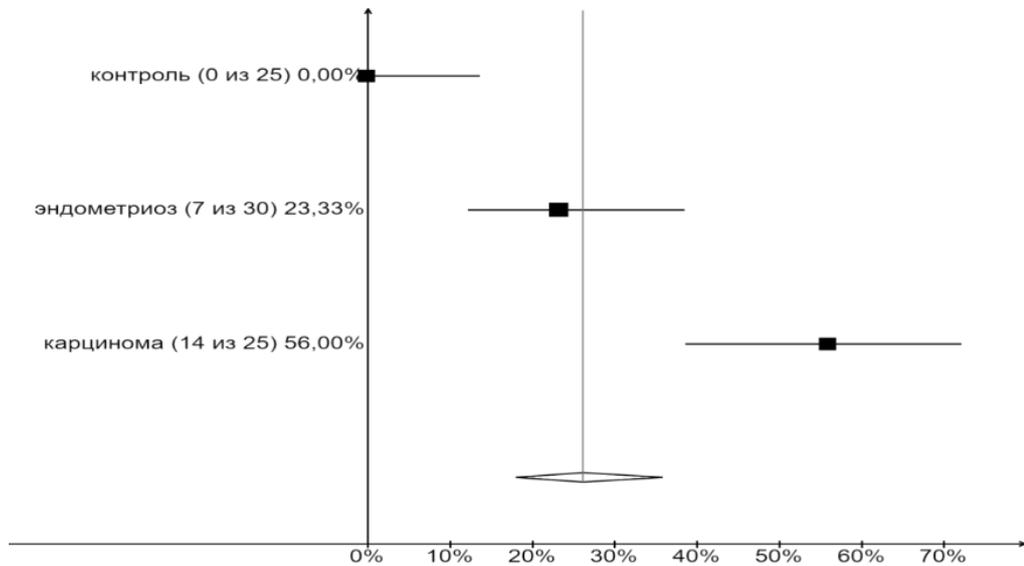


Рисунок 22 – Частота встречаемости внутреннего эндометриоза в исследуемых группах

Таблица 35 – Достоверность различия частоты наличия внутреннего эндометриоза при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,010	0,304
Контроль vs карцинома	<0,001	0,004
Эндометриоз vs карцинома	0,013	0,464

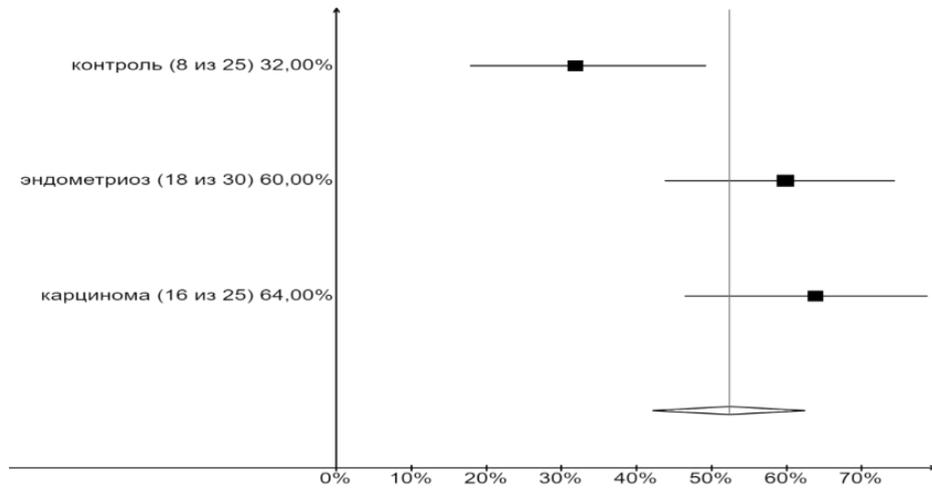


Рисунок 23 – Частота встречаемости гиперплазии эндометрия в исследуемых группах

Таблица 36 – Достоверность различия частоты наличия гиперплазии эндометрия при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,035	0,035
Контроль vs карцинома	0,023	0,537
Эндометриоз vs карцинома	0,491	0,367

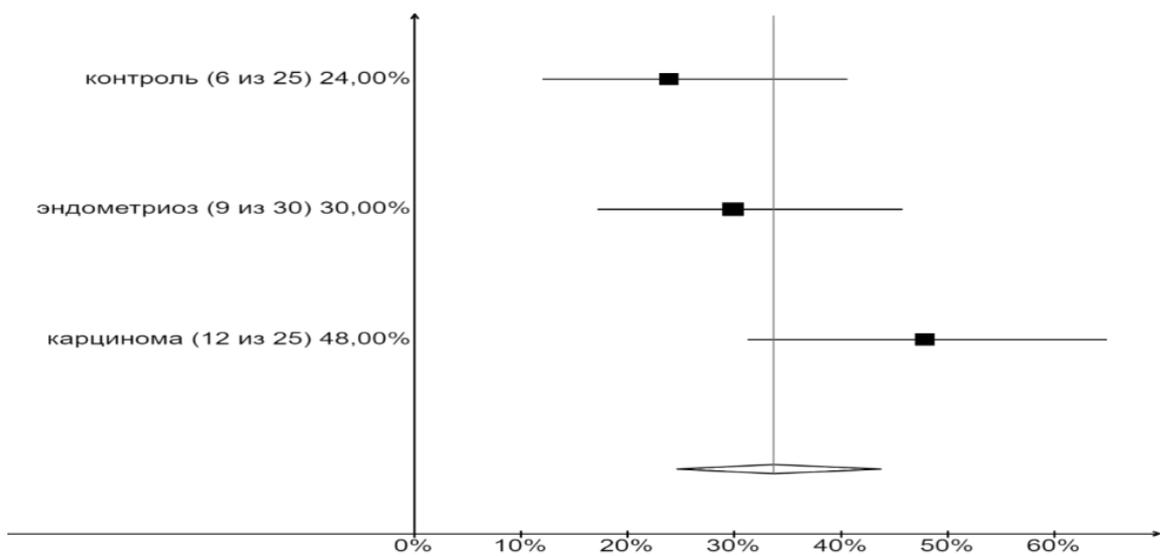


Рисунок 24 – Частота наличия АГ в исследуемых группах

Таблица 37 – Достоверность различия частоты наличия АГ при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,425	0,493
Контроль vs карцинома	0,070	0,046
Эндометриоз vs карцинома	0,138	0,99

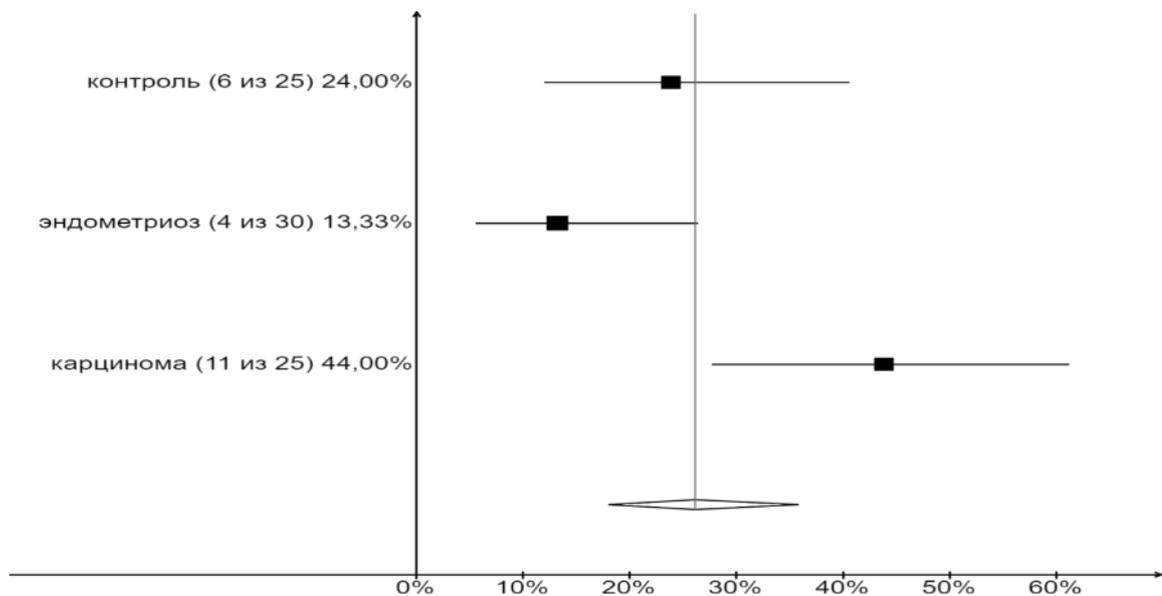


Рисунок 25 – Частота наличия варикозного расширения вен нижних конечностей в исследуемых группах

Таблица 38 – Достоверность различия частоты наличия варикозного расширения вен нижних конечностей при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,251	0,128
Контроль vs карцинома	0,116	0,132
Эндометриоз vs карцинома	0,012	0,033

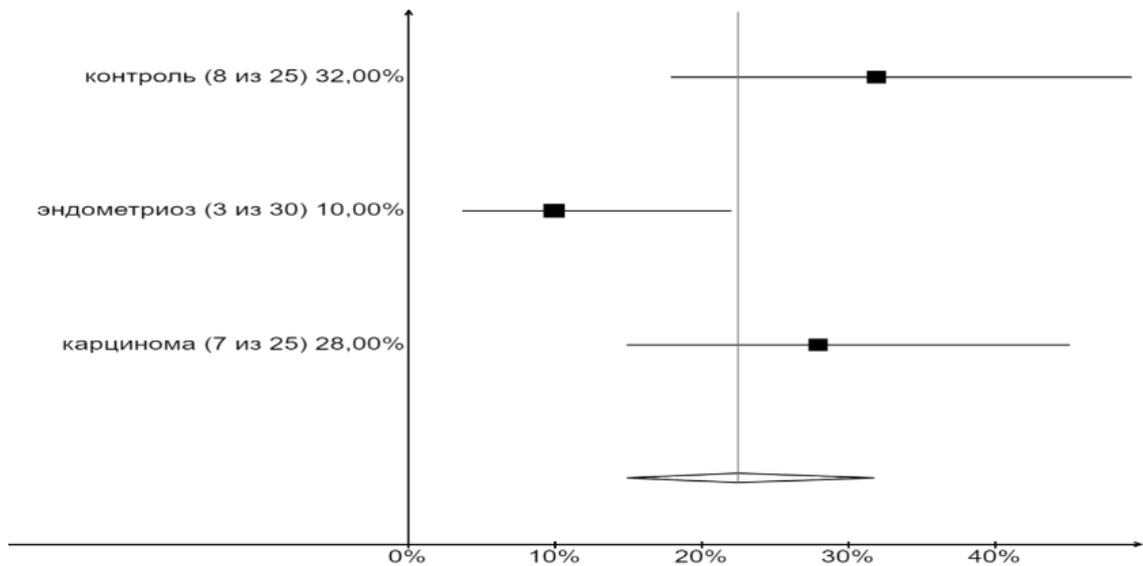


Рисунок 26 – Частота наличия патологии ЦЖ в исследуемых группах

Таблица 39 – Достоверность различия частоты наличия патологии ЦЖ при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,045	0,031
Контроль vs карцинома	0,500	0,586
Эндометриоз vs карцинома	0,085	0,196

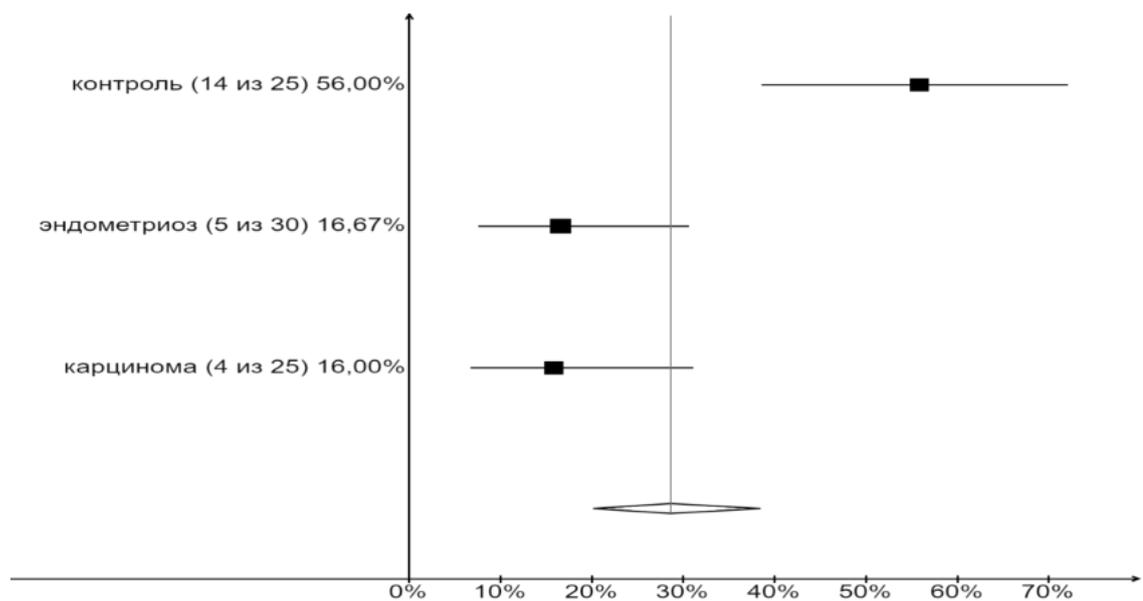


Рисунок 27 – Частота наличия хронического гастрита в исследуемых группах

Таблица 40 – Достоверность различия частоты наличия хронического гастрита при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,003	0,018
Контроль vs карцинома	0,004	0,293
Эндометриоз vs карцинома	0,620	0,142

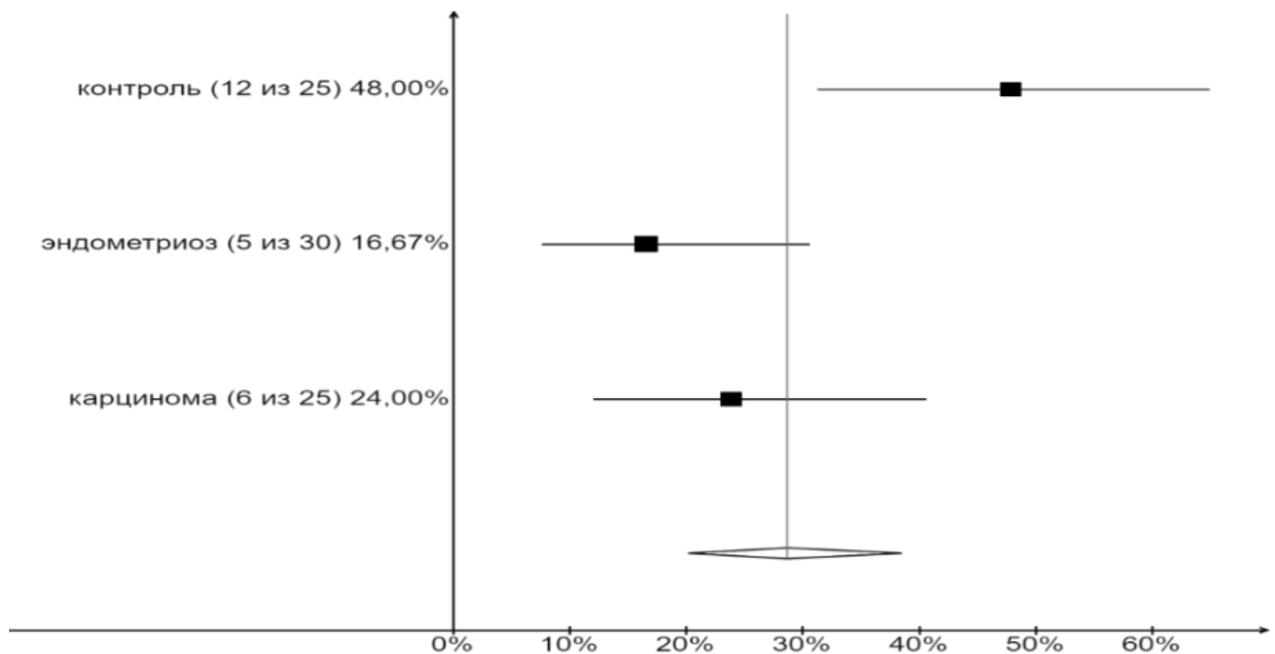


Рисунок 28 – Частота наличия анемии в исследуемых группах

Таблица 41 – Достоверность различия частоты наличия анемии при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,013	0,04
Контроль vs карцинома	0,070	0,508
Эндометриоз vs карцинома	0,366	0,841

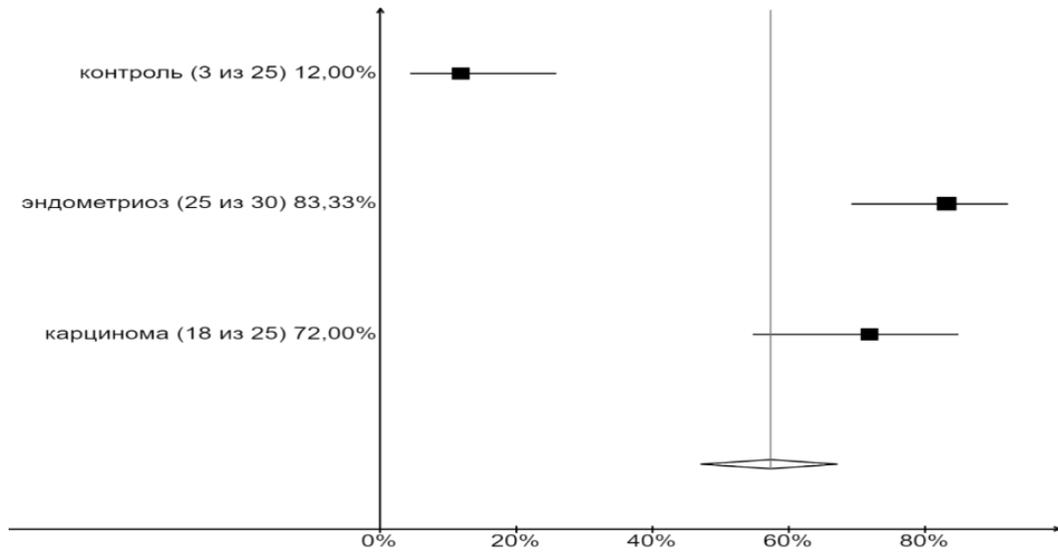


Рисунок 29 – Частота наличия фиброзно-кистозной мастопатии

Таблица 42 – Достоверность различия частоты наличия фиброзно-кистозной мастопатии при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	<0,001	<0,001
Контроль vs карцинома	<0,001	0,04
Эндометриоз vs карцинома	0,246	0,356

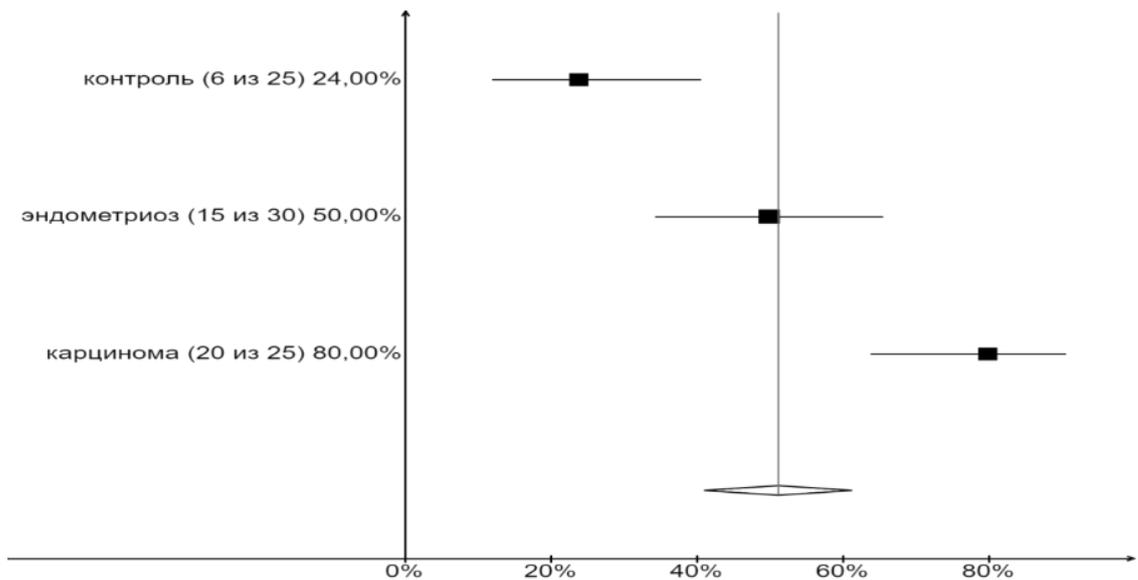


Рисунок 30 – Частота курения в исследуемых группах

Таблица 43 – Достоверность различия частоты курения при попарном сравнении

Сравниваемые группы	Достоверность различия частот	С поправкой на возраст и возраст менархе
Контроль vs эндометриоз	0,044	0,031
Контроль vs карцинома	<0,001	0,016
Эндометриоз vs карцинома	0,021	0,851

3.4. Диагностические и прогностические значения уровней днРНК при эндометриозе яичников

В проспективной части исследования мы оценивали уровни днРНК, таких как MALAT1 и LincROR в группах эндометриоза яичников, аденокарциномы и контроля для того, чтобы оценить их вклад в прогноз того или иного состояния в совокупности с остальными факторами риска.

По результатам проспективного анализа днРНК в группах рецидивирующего и первично выявленного эндометриоза яичников, контроля и аденокарцином было показано, что группы статистически значимо отличались по показателям уровней MALAT1 и LincROR (Таблица 44-47). Однако обнаруженные тенденции не были единообразными.

По показателю LincROR было выявлено, что по мере прогрессирования заболевания от нормы (группа контроля) до аденокарциномы происходило последовательное повышение и снижение данного маркера (Рисунок 31, 34).

Все исследовательские находки были статистически значимыми ($p < 0,001$). По показателю экспрессии днРНК MALAT1 обнаружено стойкое повышение по мере прогрессирования заболевания (Рисунок 32, 33).

Таблица 44 – Описательные статистики уровней экспрессии днРНК LincROR и MALAT1

	группа	Среднее	Медиана	SD	Минимум	Максимум	Q1	Q3
LincROR	контроль	0,78	0,60	0,49	0,00	1,50	0,40	1,10
	ПВЭ	2,76	2,45	1,78	1,20	8,70	1,98	2,70
	РЭ	3,76	3,50	1,75	1,10	9,00	3,23	4,05
	карцинома	2,26	2,10	0,61	1,20	3,40	1,90	2,70
MALAT1	контроль	0,72	0,80	0,41	0,00	1,50	0,40	1,00
	ПВ	3,02	2,15	1,79	1,80	7,20	2,00	3,15
	Р	3,71	3,60	0,91	2,40	5,20	3,00	4,25
	карцинома	4,53	4,80	1,66	2,20	7,00	2,80	6,10

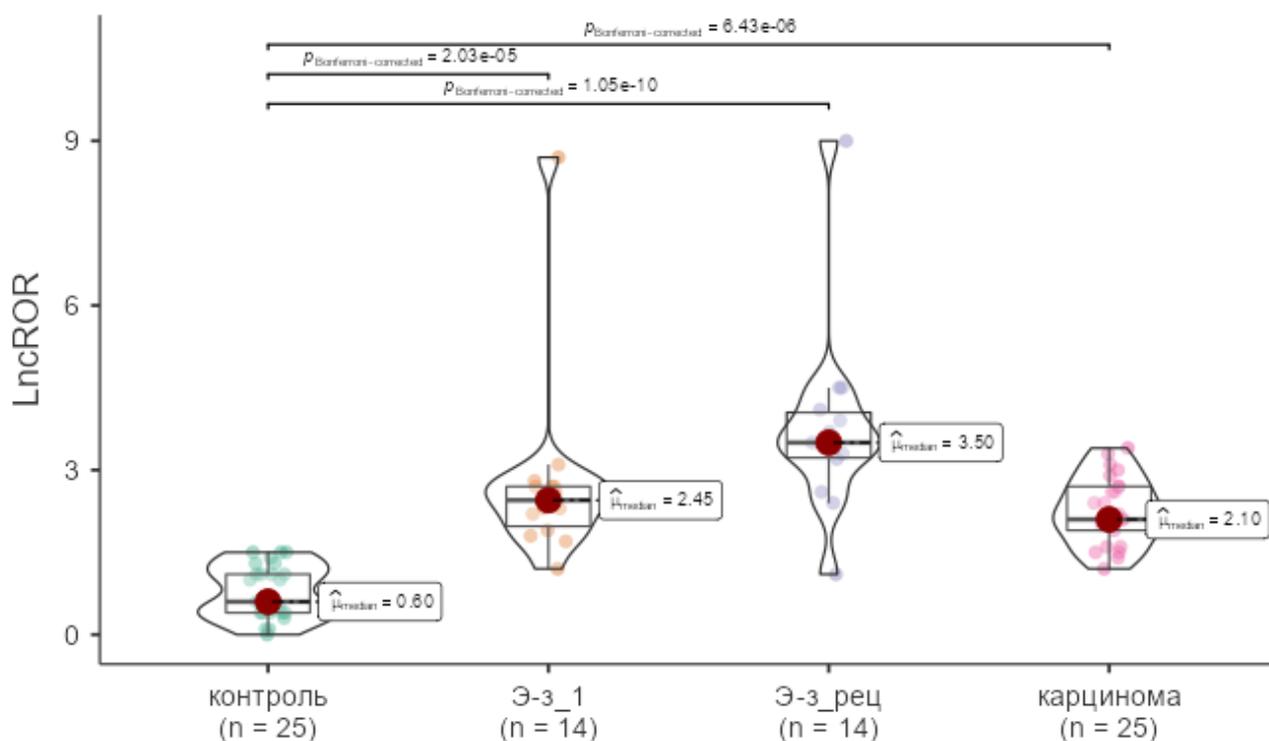


Рисунок 31 – Уровень экспрессии днРНК LincROR в группах проспективного анализа

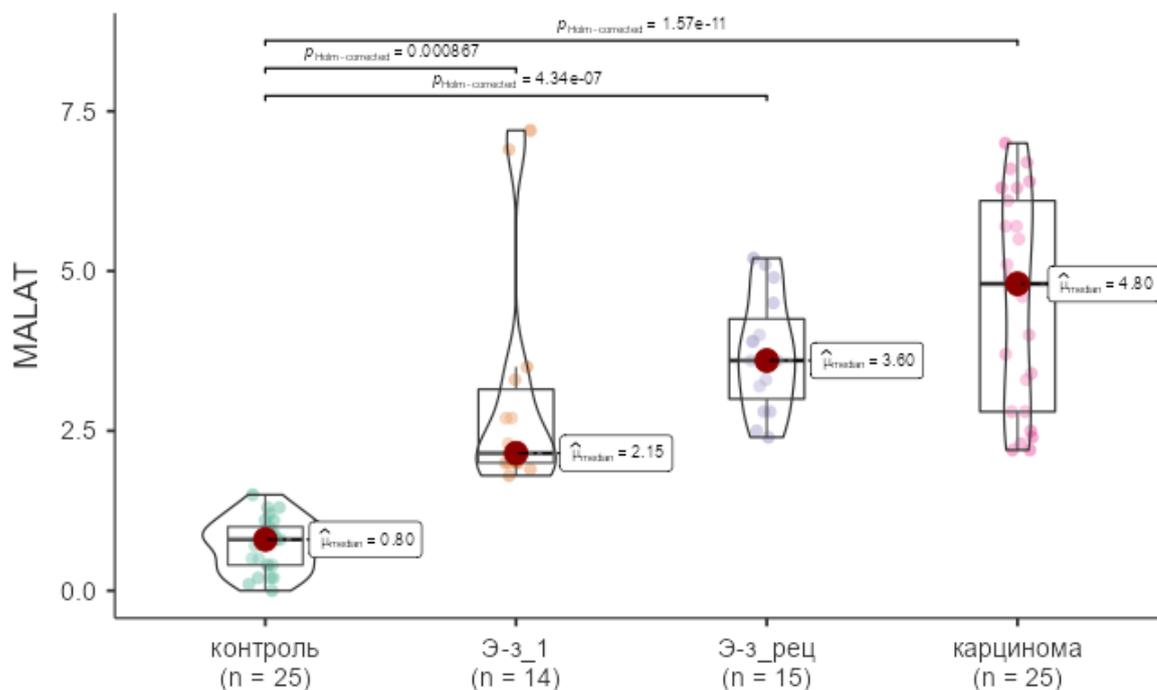


Рисунок 32 – Уровень экспрессии днРНК MALAT1 в группах проспективного анализа

Таблица 45 – Статистические параметры уровня экспрессии MALAT1 в исследуемых подгруппах

MALAT1	25	28	25	78
M	0,784	3,264	2,256	2,146
m	0,0974	0,3415	0,1222	0,1753
σ	0,4871	1,8068	0,6111	1,5479
Min	0	1,1	1,2	0
Q25	0,4	2,3	1,75	1,1
Me	0,6	2,75	2,1	2,05
Q75	1,2	3,65	2,7	2,725
Max	1,5	9	3,4	9

Таблица 46 – Достоверность различия уровня экспрессии MALAT1 в исследуемых подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Эндометриоз vs карцинома	0,010	0,440	0,006	0,081

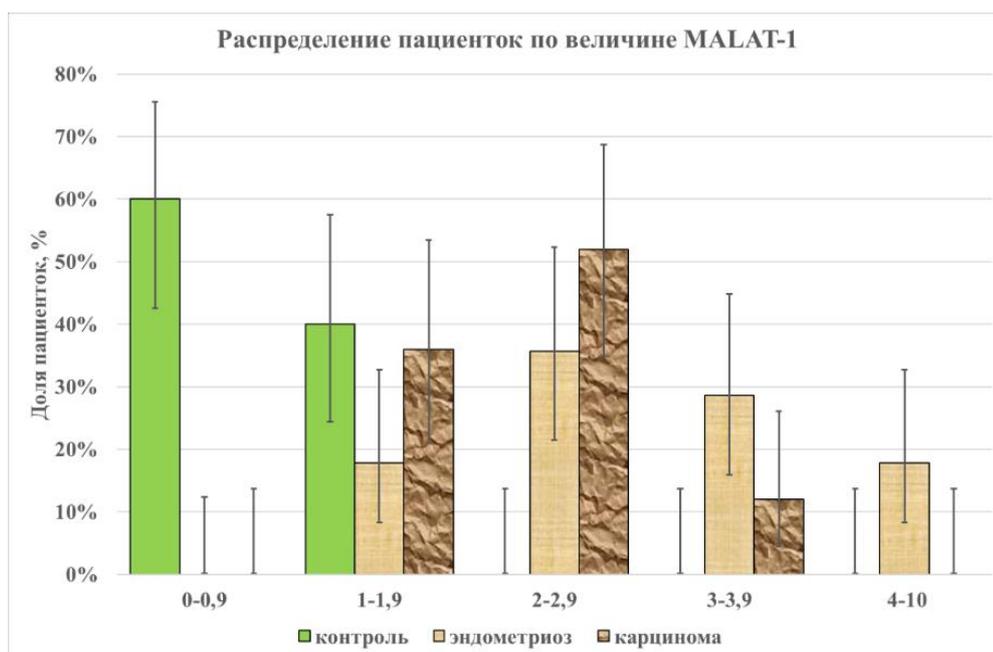


Рисунок 33 – Распределение пациентов по уровню экспрессии MALAT1

Таблица 47 – Статистические параметры уровня экспрессии LincROR в подгруппах

	Контроль	Эндометриоз	Карцинома	Все
LincROR	25	29	25	79
M	0,72	3,379	2,256	2,903
m	0,0829	0,264	0,1222	0,2274
σ	0,4143	1,4219	0,6111	2,0209
Min	0	1,8	1,2	0
Q25	0,4	2,15	1,75	1,1
Me	0,8	3,2	2,1	2,5
Q75	1,05	3,95	2,7	4,5
Max	1,5	7,2	3,4	7,2

Таблица 48 – Достоверность различия уровня экспрессии LincROR в подгруппах

Сравниваемые группы	Дисперсионный анализ	Среднее с поправкой на возраст и возраст менархе	Критерий Манн-Уитни	Критерий Колмогорова-Смирнова
Контроль vs эндометриоз	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Контроль vs карцинома	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Эндометриоз vs карцинома	<0,001	0,023	0,010	0,035

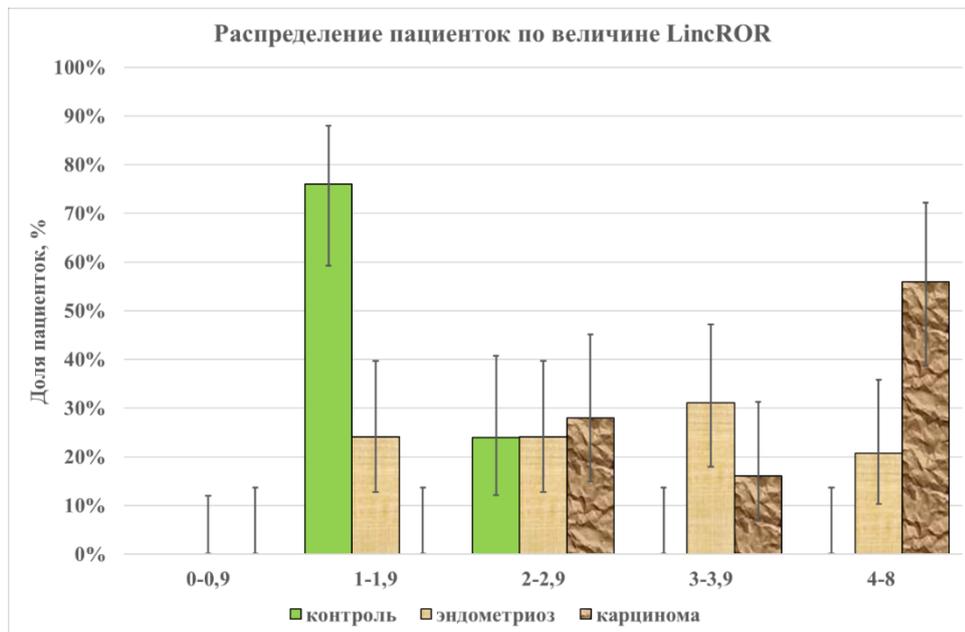


Рисунок 34 – Распределение пациентов по величине LincROR в подгруппах

Для дифференциальной диагностики нормы и эндометриза яичников были построены ROC-кривые для уровней экспрессии днРНК MALAT1 (площадь под кривой 98%) и для LincROR (площадь под кривой 100%) (Рисунок 35, 36).

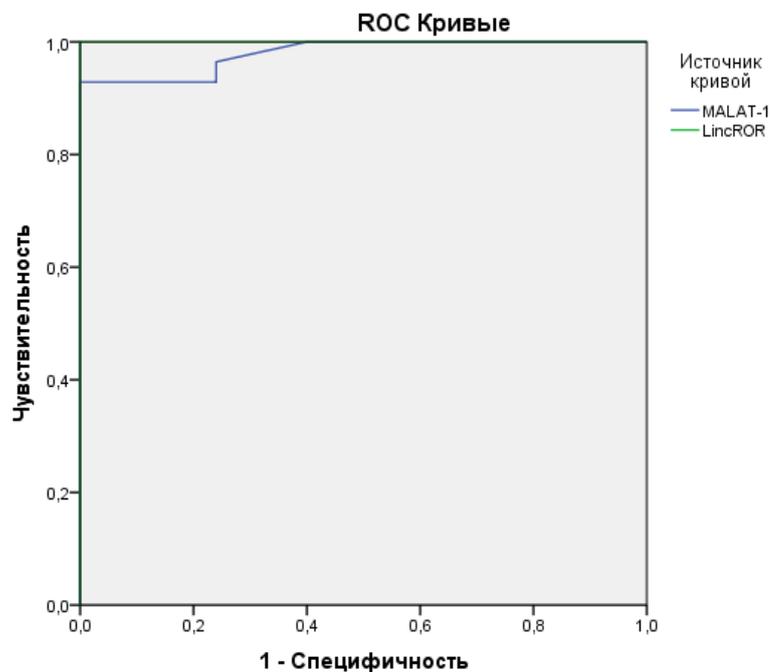


Рисунок 35 – ROC-кривые дифференциальной диагностики нормы и эндометриоза. Для MALAT1 площадь под кривой 98%, для LincROR – 100%

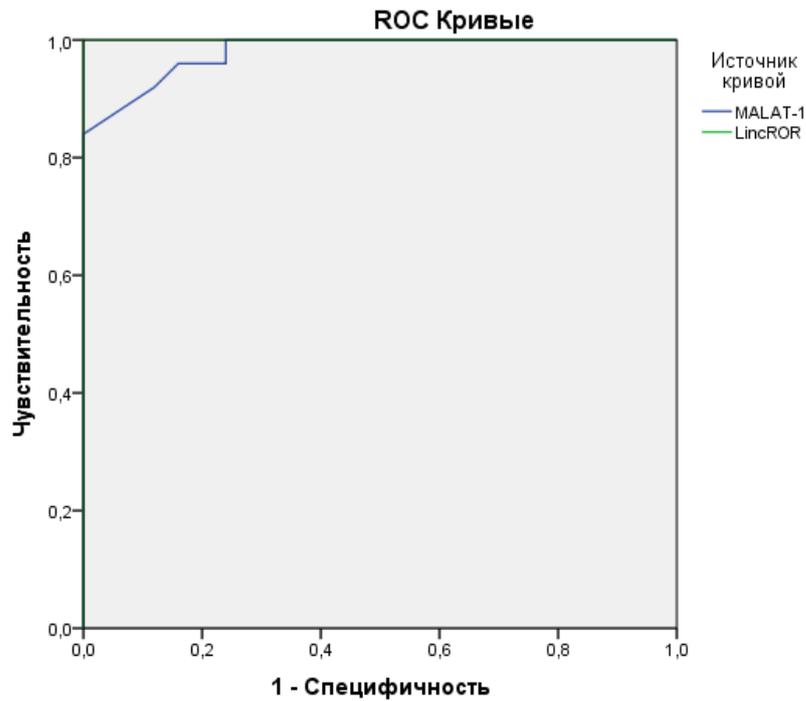
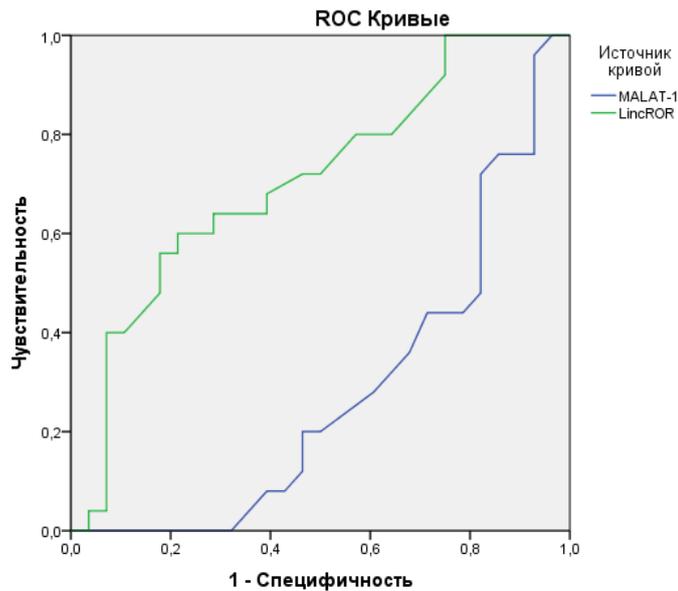


Рисунок 36 – ROC-кривые дифференциальной диагностики нормы и карциномы. Для MALAT1 площадь под кривой 98%, для LincROR – 100%

Так же построены ROC-кривые для дифференциальной диагностики ЭЯ и карциномы: для MALAT1 площадь под кривой 27,9%, для LincROR – 70,8% (Рисунок 37).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 37 – ROC-кривые дифференциальной диагностики ЭЯ и карциномы: для MALAT1 площадь под кривой 27,9%, для LincROR – 70,8%

Учитывая результаты построения ROC-кривых были предложены следующие «Решающие правила» для определения гистологического статуса операционного материала на основе уровня экспрессии днРНК LincROR и MALAT1.

- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и нормой согласно уровню экспрессии MALAT1: если уровень экспрессии MALAT1 равен 1 или меньше, то это является нормой; если уровень экспрессии равен 1,6 или больше, то это – эндометриоз яичников. Интервал между 1,1 – 1,5 является «серой зоной», туда попали 12 испытуемых (10 испытуемых из контрольной группы и 2 – с эндометриозом);
- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и карциномой яичника согласно уровню экспрессии MALAT1: если уровень экспрессии MALAT1 равен 1,1 или меньше, то это является нормой; если уровень экспрессии равен 1,6 или больше, то это – карцинома. Интервал между 1,2 – 1,5 – «серая зона», туда попали 10 испытуемых (6 испытуемых из контрольной группы и 4 – с карциномами);
- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и нормой согласно уровню экспрессии LincROR: если уровень экспрессии LincROR равен 1,5 или меньше, то это является нормой, если больше – эндометриоз яичников;
- Дифференциальная диагностика между ЭЯ и карциномой яичника согласно уровню экспрессии LincROR: если уровень экспрессии LincROR равен 1,5 или меньше, то это является нормой, если 2,2 больше – карцинома.

Таким образом, для показателей экспрессии LincROR и MALAT1 достаточно любого из них, чтобы отличить норму от наличия патологии, а для дифференциальной диагностики карциномы и эндометриоза яичников нужно строить многофакторную модель.

Анализ возможного использования факторов, характеризующих группу проспективного анализа и показавших значимые различия при сравнении подгрупп контроля, эндометриоза яичников и аденокарциномы яичников, для

прогностических целей был выполнен с помощью логистической регрессии. Схема анализа представлена на Рисунке 38.

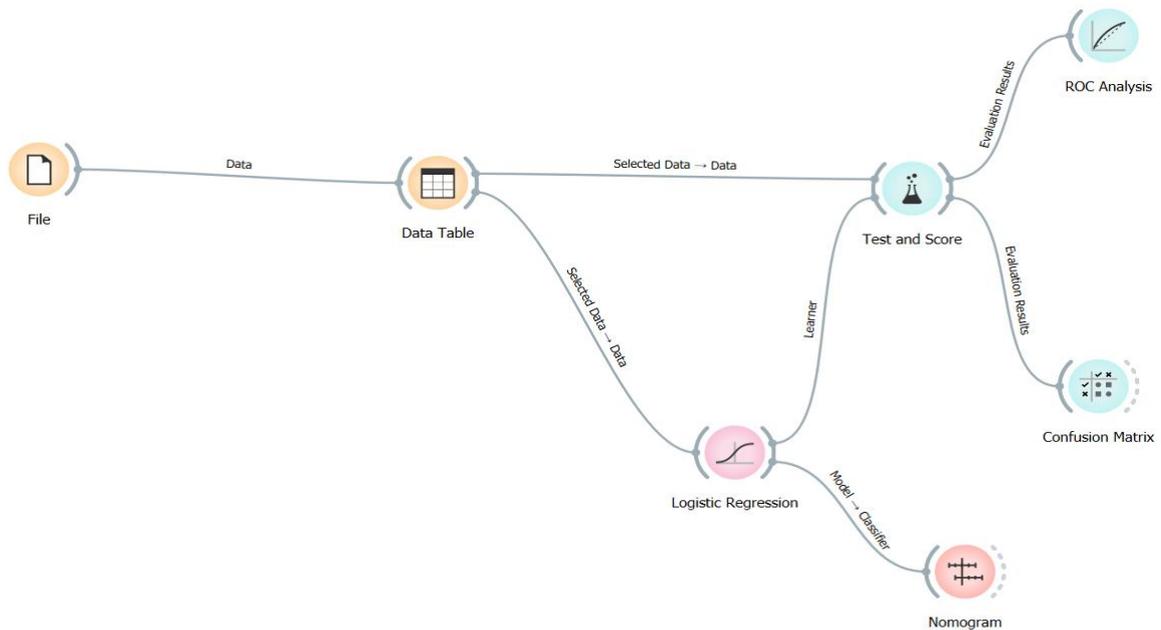


Рисунок 38 – Схема анализа факторов группы проспективного анализа

Факторы, достоверно различающиеся при ЭЯ перечислены в Таблице 49. Коэффициенты для дифференциальной диагностики по методу линейной регрессии рассчитаны и перечислены в Таблице 50.

Таблица 49 – Факторы, достоверно различающиеся при ЭЯ, в порядке убывания силы корреляционной связи

Фактор	Коэфф. Корреляции	p	N
Возраст менархе	-0,797	<0,001	49
Возраст	0,584	<0,001	55
ИМТ	0,478	<0,001	55
Стресс	0,376	0,005	55
LincROR	0,357	0,008	54
MALAT1	-0,349	0,011	53
Варикозное расширение вен нижних конечностей	0,343	0,01	55
Внутренний эндометриоз	0,335	0,012	55
Курение	0,311	0,021	55
Миомы	0,301	0,025	55

Таблица 50 – Таблица регрессионных коэффициентов дифференциальной диагностики по методу линейной регрессии

	B	Стат. погр. B	β	t	p
(Константа)	0,68459	0,46627		1,468	0,149
Возраст менархе	-0,11265	0,01932	-0,451	-5,831	<0,001
Возраст	0,01807	0,00465	0,290	3,887	<0,001
ИМТ	0,02829	0,00760	0,252	3,721	0,001
Стресс	0,03834	0,01276	0,195	3,005	0,004
LincROR	0,08240	0,02082	0,253	3,959	<0,001

По результатам анализа было показано, что предсказательная способность модели логистической регрессии высока и близка к абсолютной, AUC = 0,995 (Рисунок 39, 40).

Основные характеристики логистической регрессии для факторов, характеризующих проспективную группу перечислены в Таблице 51.

Таблица 51 – Основные характеристики логистической регрессии для факторов, характеризующих проспективную группу

Модель	AUC	Точность прогноза	F1-метрика	PPV	Чув
Логистическая регрессия	0.9948235294117647	0.9625	0.962549850448654	0.96303050397878	0.9625

Было показано, что модель допускает ошибку в прогнозе в 3 случаях из 80 (Таблица 52).

Таблица 52 – Матрица ошибок логистической регрессии

		Предсказанные			Σ
		Э-з	карцинома	контроль	
Фактические	Э-з	28	2	0	30
	карцинома	1	24	0	25
	контроль	0	0	25	25
Σ		29	26	25	80

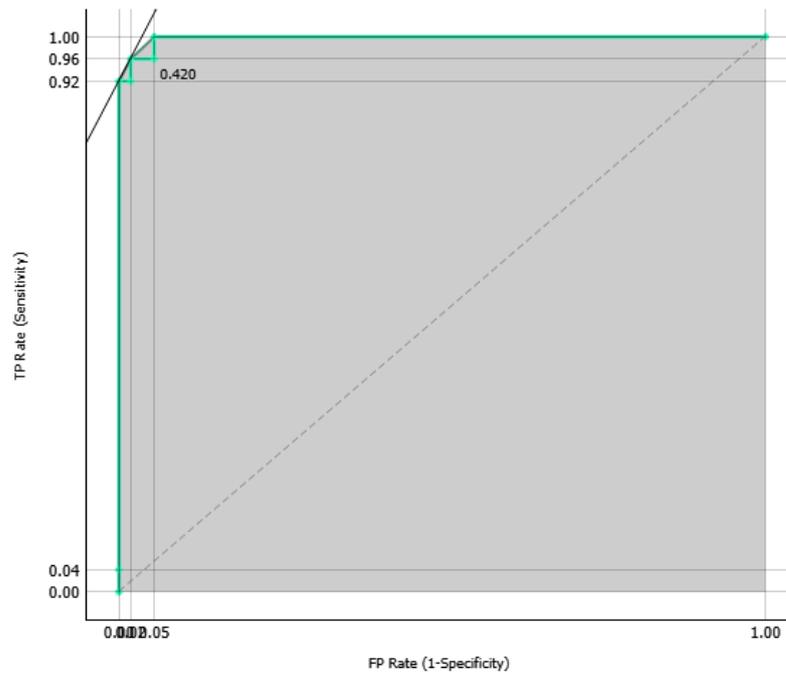


Рисунок 39 – ROC-кривая для прогноза аденокарциномы

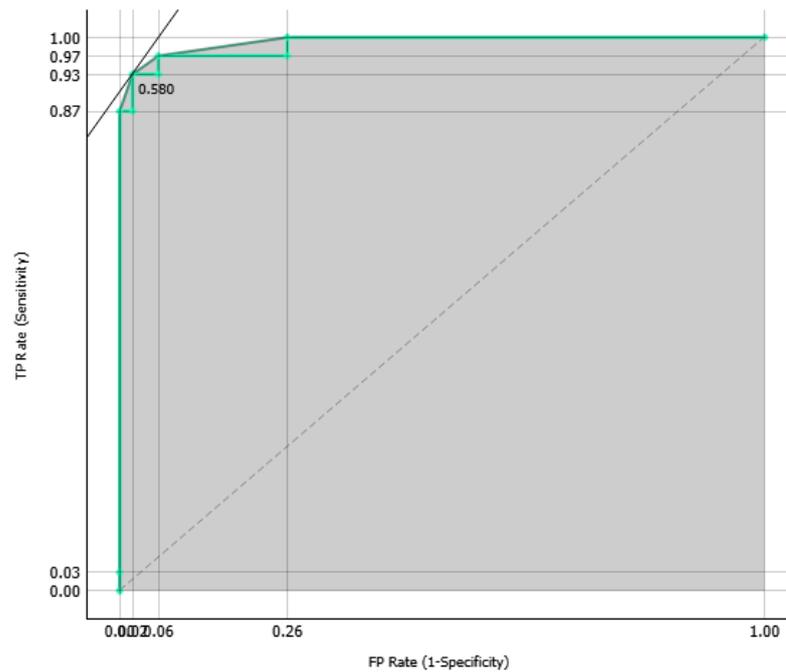


Рисунок 40 – ROC-кривая для прогноза эндометриоза

Примечательно, что среди факторов риска рецидивирования и прогрессирования совпадает фактор «ИМТ», что требует дополнительного исследования.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современном мире эндометриоз продолжает оставаться одной из трудно решаемых проблем, несмотря на большие достижения науки и продолжающиеся исследования в данном направлении. Заболевание особенно актуально в цивилизованных странах, где нередко паритет для женщины откладывается на поздний репродуктивный возраст. Эндометриоз является многогранным и достаточно коварным заболеванием, так как его диагностика иногда может тянуться годами, а клиническая симптоматика не всегда чёткая и специфическая. Наибольшей неприятностью как для пациенток, так и для врачей, является большой процент рецидивирования заболевания. Особенно часты рецидивы ЭКЯ, что сказывается неблагоприятно на овариальном резерве женщины, её психоэмоциональном состоянии, на трудовой продуктивности, на качестве жизни и глобально – на демографической ситуации страны.

В мировой литературе за последние четыре года активно развивается тренд выявления эндометриоза на основании косвенных соматических и анамнестических признаков ввиду отсутствия патогномоничных критериев диагностики.

Целью нашего исследования являлось определение факторов риска рецидивирования ЭКЯ на основании изучения клинико-анамнестических и лабораторных данных из историй болезней пациенток с проведением их комплексного анализа и оценки отдалённых результатов лечения, а также определение уровней экспрессии молекулярно-генетических маркеров MALAT1 и LincROR с целью повышения качества диагностики распространённости эндометриоза яичников и определения прогностических критериев рецидивирования и возможной неотрансформации.

Значимость днРНК MALAT1 в развитии различных опухолевых заболеваний описана в ряде зарубежных исследований [102, 183,190,194,221]. Это первая днРНК, для которой был доказан её вклад в развитии онкологических заболеваний. Однако и в неизменённых тканях организма человека происходит

экспрессия данной днРНК на достаточно большом уровне [102]. Была определена ядерная локализация MALAT1 в составе так называемых ядерных спеклах [183]. Tripathi и др. показали, что нокдаун MALAT1 в клеточной линии аденокарциномы шейки матки приводит к изменению альтернативного сплайсинга многих генов [194]. В двух работах отражена роль MALAT1 в развитии метастазов при раке легких [102, 190]. Продемонстрирована роль aberrантной экспрессии MALAT1 во многих видах раковых заболеваний, включая опухоли мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, эндометрия, яичников, органов ЖКТ, меланомы и др. [221]. Нами определена связь между показателем MALAT1, развитием эндометриоза и аденокарцином яичников.

В целом, эндометриоз можно считать лёгким метастатическим заболеванием и, кроме того, благодаря способности ткани эндометрия к инфильтрации, образованию метастазов и рецидивов, подобно опухолям, он очень похож на рак [107]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о злокачественном потенциале эндометриоза [156]. Было показано, что экспрессия днРНК MALAT1 значительно повышена в эктопических тканях эндометрия по сравнению с эутопическими тканями эндометрия [132]. Yu и др. обнаружили, что MALAT1 может способствовать апоптозу клеток эндометрия и регулировать экспрессию MMP-9 через путь NF-κB/iNOS, таким образом, опосредуя патогенез эндометриоза [223]. Уровни MALAT1 были значительно выше в эктопических тканях эндометрия, чем в парных эутопических тканях эндометрия [130].

В отличие от MALAT1, LincROR не полиаденилирована, в связи с чем эта днРНК не детектируется при наиболее частом методе пробоподготовки для РНК секвенирования и, таким образом, отсутствует в базах данных таких, как атлас ракового генома. При этом в нашем исследовании было показано последовательное снижение и повышение этой днРНК от здоровой ткани до 1-2-й степени эндометриоза и от 1-2-й степени к 3-4-й степени соответственно, а также более высокий уровень в рецидивировавших тканях ЭКЯ и в аденокарциномах.

В свою очередь, разница между патологическими группами позволяет сделать вывод о том, что существует механизм регуляции, ответственный за

снижение днРНК LincROR в клетках доброкачественных новообразований. Известно, что повышенный уровень экспрессии LincROR связан с выживанием в условиях гипоксии и может подавляться miR-145 в опухолевых клетках. Кроме того, было описано участие LincROR в межклеточном взаимодействии благодаря секреции данной днРНК внутри везикул.

В работе Chen Yang и соавторов описана роль днРНК LincROR в процессе онкогенеза. LincROR рассматривается как онкоген, влияющий на прогрессирование опухоли, а также как предвестник неблагоприятного прогноза для больных раковыми заболеваниями [53].

Таким образом, можно предположить, что заболевания, работа с которыми велась в нашем исследовании, остаются доброкачественными по причине низкого уровня LincROR, а при его повышении возможен переход в злокачественные формы. Данные предположения подтверждаются тем, что в некоторых исследованиях уровень экспрессии LincROR повышен при раке мочевого пузыря [55] и поджелудочной железы [213].

В исследовании Chen X. с соавт. была показана прогностическая значимость днРНК BLACAT1 [54], которые выдвинули предположение о возможной прогностической ценности днРНК. Она однозначно может открыть новые возможности для лечения эндометриоза и предотвращения его развития, что требует дальнейшего изучения с точки зрения определения целевых днРНК и их референсных значений для эндометриоза и злокачественных новообразований яичников.

Связь между экспрессией LincROR при эктопическом очаге аденомиоза отражена в одном китайском исследовании [215]. Авторы обнаружили, что экспрессия LincROR в эктопической эндометрии была выше, чем в эутопической эндометрии и нормальной эндометрии, а уровень экспрессии PTEN в тканях аденомиоза был снижен, в то время как уровни экспрессии Akt, p-Akt, p-PTEN были повышены. Клинические данные пациенток показали, что существует связь между экспрессией LincROR, типом и тяжестью дисменореи при аденомиозе. Однако не наблюдалось связи между экспрессией LincROR и возрастом,

кесаревым сечением, операцией на матке и менструальным циклом. LincROR высоко экспрессируется в эктопическом эндометрии и может способствовать пролиферативной активности клеток эндометрия путём активации пути PI3K-Akt.

В нашей стране исследования, посвящённые проблеме диагностики эндометриоза яичников у женщин репродуктивного возраста на основании выявления уровня экспрессии специфических днРНК LincROR и MALAT1 практически отсутствуют. Единичные статьи являются либо обзорными, либо косвенно касаются данной темы, что подчёркивает актуальность настоящего исследования [2, 5, 8].

К примеру, в исследовании Левакова С.А. и др. [5], проведенном на 89 пациентках репродуктивного возраста с LSIL и HSIL по результатам гистологического исследования и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска, изучался уровень экспрессии длинных некодирующих РНК LincROR и MALAT1 в неизменном эпителии шейки матки и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и определялось изменение их уровня в зависимости от выраженности диспластических изменений шейки матки. Для определения степени экспрессии использовался метод Real-Time PCR с праймерами, специфичными для данных генов. Результаты показали повышение уровня экспрессии MALAT1 при LSIL у 62,5%, при HSIL – у 79,8% пациентов по сравнению с контрольной группой, что говорит о возможном определении уровня экспрессии MALAT1 в качестве биомаркера развития дисплазии шейки матки. В целом, данное исследование является схожим с нашим по предмету, методам, дизайну и некоторым выводам, однако, изучается уровень экспрессии LincROR и MALAT1 в диагностике различных нозологий.

В другом исследовании Левакова С.А., Мамедовой А.Э. с соавт. выявлено значимое понижение уровня экспрессии днРНК LincROR и повышение экспрессии MALAT1 в образцах тканей, пораженных эндометриозом, относительно группы контроля. В ходе работы была выявлена взаимосвязь между понижением уровня экспрессии LincROR, повышением уровня MALAT1 и наличием эндометриоза яичников. Полученные результаты свидетельствуют о

возможной роли днРНК в развитии пролиферативных процессов при эндометриозе яичников и коррелируют с данными, полученными при анализе образцов миомы матки [25]. Исследовался уровень экспрессии днРНК LincROR и MALAT1 в образцах ткани миомы матки. Образцы миоматозных узлов и ткани нормального миометрия после метропластики были взяты у 28 женщин репродуктивного возраста. Проведен анализ экспрессии днРНК с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени с использованием специфичных праймеров. Было выявлено значимое понижение уровня экспрессии днРНК LincROR и повышение экспрессии MALAT1 в образцах ткани миомы матки относительно группы контроля. Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли днРНК в развитии миомы матки и коррелируют с данными, полученными для пациентов с эндометриозом. Детекция уровня экспрессии днРНК может улучшить существующие методы диагностики данного заболевания. Однако требуются дальнейшие исследования для определения клинической значимости MALAT1 и LincROR и молекулярных механизмов, лежащих в основе действия этих РНК в клетках миомы матки. [227]

Исследование Н.А. Балашенко, С.Е. Дромашко [2] сконцентрировано в основном на днРНК, их функциях в клетке и в развитии онкозаболеваний, а также на потенциальной возможности использования их в качестве биомаркеров. В данной обзорной статье доказывается важная роль LincROR в регуляции различных генетических процессов в организме, в частности, геноспецифической транскрипции, посттранскрипционной регуляции, инактивации X-хромосомы, в регуляции длины теломер, развитии ряда заболеваний, в том числе онкологических и сердечно-сосудистых. Проведенный нами анализ доказывает, что показатель днРНК возможно использовать в качестве биомаркера и он позволяет выявить глубину инвазии эндометриоидной ткани в яичник, степень тяжести заболевания и склонность её к малигнизации.

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что понимание взаимосвязи между экспрессией генов и эндометриозом может способствовать разработке

новых диагностических и терапевтических стратегий в контексте этого заболевания.

Касательно малигнизации эндометриоза предложено два потенциальных сценария, ведущих к эндометриоз-ассоциированному раку яичников [26]. Первый сценарий включает внеклеточный гемоглобин, железо и гем (из повторяющихся кровоизлияний, возникающих при эндометриозе), которые вызывают клеточное окислительное повреждение путём увеличения активных форм кислорода с последующим повреждением ДНК и мутациями. Второй сценарий предполагает постоянное производство антиоксидантов, что способствует поддержанию опухолевой среды. Оба варианта поддерживают теорию окислительно-восстановительного дисбаланса.

В одном из исследований, посвящённом взаимосвязи между аденокарциномой яичника и эндометриозом яичников, проанализировано 78 и 35 случаев эндометриоза яичников с использованием гистологического и иммуногистохимического методов соответственно и 8 случаев аденокарциномы. В анализе учитывали антитела к Ki-67, Bcl-2, p53 и ядерному фактору гепатоцитов-1бета (HNF-1 β). В эпителии стенок эндометриозных кист определяли синцитиальные папиллярные изменения (39,7%), метаплазию шиповидных клеток (15,4%), атипию эпителия (41,0%) с экспрессией Ki-67 и Bcl-2, колеблющейся от низкой до относительно высокие значения и при экспрессии p53 с тенденцией к повышению. Экспрессия HNF-1 β в очагах без атипии выявлена в 56,3% случаев, а в очагах с атипией - в 94,7% случаев; он был обнаружен только в светлоклеточных аденокарциномах [123].

Рассматриваются ещё несколько патологических механизмов, связывающих эндометриоз и рак яичников, в их числе окислительный стресс, распространённость определенных цитокинов, генетических мутаций и гиперэстрогения. Представленные механизмы также являются причиной рецидивов эндометриозического процесса [14]. Баланс окислителей и эндогенных антиоксидантов может играть важную роль в злокачественной трансформации. Атипичный эндометриоз особенно опасен и рассматривается некоторыми

исследователями как промежуточный предшественник, связывающий классический эндометриоз и светлоклеточную аденокарциному. Пациенты, прошедшие лечение по поводу рака яичников, приблизительно в 10% случаев имели сосуществующий эндометриоз яичников. Это число увеличивается до 37% у пациентов со светлоклеточным раком яичников. Кроме того, есть существенные доказательства нарушенных функций почти всех типов иммунных клеток у женщин с эндометриозом: снижение реактивности Т-клеток и цитотоксичность НК-клеток; поликлональная активация В-клеток и увеличение выработки антител; увеличенное число и активация перитонеальных макрофагов; изменение путей апоптоза; изменения в воспалительных медиаторах. С клинической точки зрения рак яичников может развиваться даже после удаления очагов эндометриоза, а также наиболее вероятно развиваться из рецидивирующих эндометриоидных кист [144].

Несмотря на то, что гистопатологические и эпидемиологические исследования, как правило, рассматривают эндометриоз как доброкачественное состояние, научные исследования указывают на то, что эндометриоидная ткань является источником различных форм карцином яичников, которые в совокупности известны как эндометриоз-ассоциированный рак. Эта группа раков включает в себя рак яичников I типа, характеризующийся уникальными молекулярно-генетическими изменениями, которые отличаются от рака яичников II типа (высокосортные серозные карциномы) [121]. Риск развития рака яичников у женщин с длительным эндометриозом в два-три раза выше, чем у женщин без эндометриоза, однако эти данные характерны лишь для эндометриоидных кист яичников, а не ГИЭ и поверхностного эндометриоза [73].

Учитывая возможность трансформации эндометриоидной кисты яичника в эндометриоз-ассоциированный рак яичника, Wang и соавт. изучали, могут ли мутации, обнаруженные при раке яичников, быть идентифицированы в жидкостях кисты яичника. Они обнаружили, что опухолеспецифические мутации были обнаружены в кистозных жидкостях в 77% случаев рака яичников, связанных с

эндометриозом, но мутаций в кистозных жидкостях пациентов с доброкачественными кистами обнаружено не было. Данное открытие является потенциально инновационным для ранней диагностики рака яичников, вызванного эндометриозом [205].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение эндометриоидных кист яичников у женщин репродуктивного возраста побуждает нас на поиск новых маркеров данного заболевания, прогнозирование рецидивов, а также малигнизации. Ведение пациенток с ЭКЯ имеет особенность в том, что без длительной гормональной терапии достаточно сложно достигнуть стойкой ремиссии, но в то же время данная терапия ограничивает репродуктивные возможности. Проведённое исследование позволило установить, что различия в уровнях экспрессии длинных некодирующих РНК MALAT1 и LincROR являются важными прогностическими факторами в развитии и рецидивировании ЭКЯ, а также вносят существенную лепту в дифференциальной диагностике между ЭКЯ и аденокарциномами яичников. Знание молекулярных механизмов регуляции исследованных генов позволяют с высокой точностью определить, у кого из прооперированных пациенток заведомо высок риск рецидивирования, у кого он низкий, а у кого в перспективе возможна неотрансформация. Исходя из этих знаний, врач может назначать послеоперационную гормональную терапию на определенные сроки, рекомендовать естественное зачатие или направлять на ВРТ, а кого-то взять под строгий динамический контроль ввиду предикторов малигнизации.

В рамках исследования также подробно изучены факторы риска послеоперационного рецидивирования ЭКЯ на основании клиничко-анамнестических факторов. Согласно полученным данным, разработана математическая прогностическая модель с помощью методики логистической регрессии.

ВЫВОДЫ

1. Развитие и прогрессирование эндометриоидных кист яичников у женщин фертильного возраста ассоциировано с комплексом клиничко-анамнестических факторов риска, из которых наиболее значимыми являются: длительность течения заболевания > 3 лет, ранний возраст менархе, ИМТ > 27 кг/м², наличие гинекологических заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки, внутренний эндометриоз), внутриматочные вмешательства, эндометриоз у родственников 1-й линии родства, заболевания молочных желёз (ФКМ), заболевания ЩЖ (диффузный токсический зоб), артериальная гипертензия, анатомическое положение матки в ретрофлексию, курение более 10 лет (от 10 сигарет в день), уровень стресса > 7 баллов, гистологический тип ЭКЯ (железистый вариант).

2. Успешные результаты беременности и родов здоровым плодом в течение 1 года после оперативного лечения наступили в 55,6% случаев, при этом более вероятен благоприятный исход у пациенток с 1-2 степенью эндометриоидных кист яичников в возрасте до 35 лет.

3. Уровень экспрессии длинных некодирующие РНК MALAT1 и LincROR статистически значимо отличается в группах контроля, эндометриоза яичников и аденокарциномы яичников. Экспрессия MALAT1 имеет тенденцию к постепенному повышению от группы контроля с условно интактной тканью яичника по сравнению с группой эндометриоидных кист яичников, наиболее высокий уровень наблюдается в группе с аденокарциномой яичника. Экспрессия LincROR снижена более чем в 10 раз в группе ЭКЯ в сравнении с группой контроля. Наименьшая экспрессия LincROR наблюдается в тканях со злокачественной трансформацией яичников.

4. Разработанные прогностические модели риска развития, рецидивирования и злокачественной трансформации эндометриоза яичников на основании клиничко-анамнестических, гистологических и молекулярно-генетических критериев обладают высокой чувствительностью и

специфичностью. Использование данных моделей в клинической практике поможет улучшить репродуктивные исходы пациенток и предупредить возможную неоттрансформацию яичников.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В определении факторов риска развития и рецидивирования ЭКЯ важно комплексно учитывать все возможные факторы риска: длительность течения заболевания > 3 лет, ИМТ > 27 кг/м², наличие гинекологических заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки, внутренний эндометриоз), внутриматочные вмешательства, эндометриоз у родственников 1-й линии родства, заболевания молочных желёз (фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденома), заболевания щитовидной железы (диффузный токсический зоб), артериальная гипертензия, анатомическое положение матки в ретрофлексию, курение более 10 лет (от 10 сигарет в день), уровень стресса > 7 баллов.

2. Принимая во внимание высокую прогностическую значимость определения уровня экспрессии специфических длинных некодирующих РНК LincROR и повышение уровня MALAT1 как маркеров развития и рецидивирования заболевания, целесообразным является включение молекулярно-генетического метода исследования в качестве комплексного обследования пациенток репродуктивного возраста с наличием эндометриоидных кист яичников.

3. Дифференциальный подход к хирургическому и послеоперационному лечению пациенток с эндометриозом яичников необходим для улучшения качества диагностики распространённости заболевания, осуществления репродуктивной функции после оперативного лечения, предотвращения рецидивов, а также для предупреждения неотрансформации патологических очагов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

БА – бронхиальная астма

ВАШ – Визуальная аналоговая шкала

ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГИЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормоны

днРНК – длинные некодирующие рибонуклеиновые кислоты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИА – ингибиторы ароматазы

ИМТ – индекс массы тела

ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

мРНК – матричные РНК

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПВ – первично-выявленный эндометриоз яичника

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

Р – рецидив эндометриоидной кисты яичника

РСК – раковые стволовые клетки

ССС – сердечно-сосудистая система

ТВС – трансвагинальная сонография

ТФ – транскрипционный фактор

ФКМ – фиброзно-кистозная матсопатия

ФСГ – фолликулостимулирующего гормона

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЩЖ – щитовидная железа

ЭК – эндометриоидные кисты

ЭКЯ – эндометриоидные кисты яичников

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

ЭЯ – эндометриоз яичников

aHIF – (от англ. antisense HYPOXIA-INDUCED FACTOR-1) – антисмысловой индуцируемый гипоксией фактор

ceRNA – (от англ. competing endogenous RNA) – конкурирующие эндогенные РНК

ECSC – (от англ. endometrioid cyst stromal cells) – стромальные клетки эндометриоидной кисты

EFI – (от англ. endometriosis fertility index) – индекс фертильности эндометриоза

HNF-1 β – (от англ. hepatocyte nuclear factor-1 β) – ядерный фактор гепатоцитов 1 β

HUVEC – (от англ. human umbilical vein endothelial cells) – эндотелиальные клетки пупочной вены

LincROR – (от англ. long intergenic non-protein coding RNA, regulator of reprogramming) – длинные межгенные небелковые кодирующие рибонуклеиновые кислоты, регуляторы репрограммирования

MALAT1 – (от англ. metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) – транскрипт 1 аденокарциномы легкого, ассоциированный с метастазами

rASRM – (от англ. The revised American Society for Reproductive Medicine) – Американское общество по репродуктивной медицине

SERM – (от англ. Selective estrogen receptor modulator) – селективный модулятор рецепторов эстрогена

SPRM – (от англ. selective progesterone receptor modulator) – селективный модулятор рецептора прогестерона

TNF- α – (от англ. Tumor necrosis factor-alpha) – фактор некроза опухоли-альфа

VEGF – (от англ. Vascular endothelial growth factor) – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – 2-е изд. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Балашенко, Н.А. Длинные некодирующие РНК и их функции / Н.А. Балашенко, С.Е. Дромашко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2017. – № 4. – С. 110–119.
3. Баринов, В.В. Клинические характеристики больных злокачественными светлоклеточными опухолями яичников / В.В. Баринов // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2.
4. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002.
5. Возможность использования длинных некодирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия / С.А. Леваков, Е.А. Обухова, Н.А. Шешукова [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2021. – № 9. – С. 120-126.
6. Давыдов, А.И. Хроническая тазовая боль при генитальном эндометриозе: вопросы этиопатогенеза и лечения / А.И. Давыдов, М.А. Стрижакова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 48–53.
7. Давыдов, А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 39–48.
8. Длинные некодирующие РНК - перспективная мишень для терапии различных заболеваний / А.Ю. Филатова, П.А. Спарбер, И.А. Кривошеева, М.Ю. Скоблов // Вестник РГМУ. – 2017. – № 3. – С. 5-17.
9. Еще раз о терминологии эндометриоидных образований яичника / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Л.М. Михалева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 33–37.

10. Зазерская, И.Е. Место комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза / И.Е. Зазерская, Л.В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 106–110.

11. Ищенко, А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 104 с.

12. Клинический случай дифференциальной диагностики ретроцервикального эндометриоза / С.А. Леваков, А.Э. Мамедова, Г.Я. Азадова, [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2020. – Т. 8, – № 2. – С. 109–115.

13. Колосов, А.Е. Опухоли яичников и прогноз для больных: Руководство для врачей / А.Е. Колосов. – Киров: Вятка, 1996.

14. Леваков, С.А. Прогнозирование рецидива эндометриоза яичников и его неопластической трансформации / С.А. Леваков, Т.А. Громова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 17–21.

15. Молекулярные биомаркеры: новые подходы в диагностике опухолей яичников / В.В. Гордиюк, Е.В. Симончук, Е.В. Коханевич, [и др.] // Биополимеры и клетка. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 403.

16. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теории и практика / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, Ю.В. Максимова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 31–36.

17. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек, Е.Н. Дурасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С. 110-117.

18. Профилирование микроРНК и мРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при эндометриоидных кистах яичников / Е.С. Филиппова, Н.А. Межлумова, А.М. Гамисония, [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 2. – Р. 27–45.

19. Рецидивирующий напряженный катамениальный пневмоторакс у пациентки с эндометриозом / Г.А. Казарян, Д.В. Базаров, А.Ю. Григорчук [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 57-61.
20. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор) / А.Е. Андреев, Т.С. Клейменова, А.О. Дробинцева [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 94–107.
21. Современные направления в медикаментозном лечении эндометриоза / Л.В. Адамян, К.Н. Арсланян, Э.И. Харченко, О.Н. Логинова // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 6. – С. 58–66.
22. Современные тенденции в хирургическом лечении инфильтративных форм эндометриоза / Л.В. Адамян, К.Н. Арсланян, М.М. Сонова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 36–41.
23. Соломатина, А.А. Опухоли и опухолевидные образования яичников при беременности / А.А. Соломатина, Е.В. Кавтеладзе // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – № 1 (15).
24. Уровень экспрессии длинных некодирующих РНК ROR и MALAT1 при эндометриозе. / С.А. Леваков, А.Э. Мамедова, Г.Я. Азадова, [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2021. – № 5. – С. 141-145.
25. Экспрессия длинных некодирующих РНК ROR и MALAT1 при миоме матки / С.А. Леваков, Г.Я. Азадова, А.Э. Мамедова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. № 4. – С. 17–21.
26. Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности / Н.Н. Байрамова, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.С. Собивчак, М.И. Ярмолинская // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 2.
27. Эндометриоз. Клинические рекомендации: дата введения 2020-11-02. – Москва: ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), 2020. – 40 с.

28. Abrao, M.S. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment / M.S. Abrao // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2003. – Vol. 82, № 1. – P. 31–40.
29. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94, № 5. – P. 1609–1615.
30. Agarwal, S.K. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action / S. K. Agarwal // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2019. – Vol. 220, № 4. – P. 354.e1–354.e12.
31. Anglesio, M.S. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer / M. S. Anglesio // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376, № 19. – P. 1835–1848.
32. Arun, G. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 lncRNA loss / G. Arun // *Genes & development*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 34–51.
33. Attar, E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? / E. Attar, S. E. Bulun // *Fertility and sterility*. – 2006. – Vol. 85, № 5. – P. 1307–1318.
34. Barres, B.A. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease / B. A. Barres // *Neuron*. – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 430–440.
35. Bartel, D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D. P. Bartel // *Cell*. – 2004. – Vol. 116, № 2. – P. 281–297.
36. Bartel, D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D.P. Bartel // *Cell*. – 2009. – Vol. 136, № 2. – P. 215–233.
37. Bazot, M. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis / M. Bazot // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 92, № 6. – P. 1825–1833.

38. Bedaiwy, M.A. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists / M.A. Bedaiwy, N.A. Mousa, R.F. Casper // *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 1574–1577.
39. Bernard, D. A long nuclear retained non coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression / D. Bernard // *The EMBO journal*. – 2010. – Vol. 29, № 18. – P. 3082–3093.
40. Bernardi, L.A. The essential role of GATA6 in the activation of estrogen synthesis in endometriosis / L.A. Bernardi // *Reproductive Sciences*. – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 60–69.
41. Bilotas, M. Effect of aromatase inhibitors on ectopic endometrial growth and peritoneal environment in a mouse model of endometriosis / M. Bilotas // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 93, № 8. – P. 2513–2518.
42. Bjorkman, S. MicroRNAs in endometriosis: Biological function and emerging biomarker candidates // *Biology of Reproduction*. – 2019. – T. – 100. – № 5.
43. Blencowe, B.J. Alternative splicing: new insights from global analyses / B. J. Blencowe // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 37–47.
44. Boyer, L.A. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells / L. A. Boyer // *Cell*. – 2005. – Vol. 122, № 6. – P. 947–956.
45. Bridges, M.C., Daulagala A.C., Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function // *Journal of Cell Biology*. – 2021. – T. 220. – № 2.
46. Brosens, I. A. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? / I. A. Brosens, J. J. Brosens // *Human Reproduction*. – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 1–3.
47. Burnett, J.C. RNA-based therapeutics: current progress and future prospects / J.C. Burnett, J.J. Rossi // *Chemistry & biology*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 60–71.
48. Canis, M. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996 / M. Canis // *Fertility and sterility*. – 1997. – Vol. 67, № 5. – P. 817–821.

49. Cech, T.R. The noncoding RNA revolution—trashing old rules to forge new ones / T.R. Cech, J.A. Steitz // *Cell*. – 2014. – Vol. 157, № 1. – P. 77–94.
50. Cesana, M. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA / M. Cesana // *Cell*. – 2011. – Vol. 147, № 2. – P. 358–369.
51. Cesana, M. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA / M. Cesana // *Cell*. – 2011. – Vol. 147, № 2. – P. 358–369.
52. Chaudhry, M.A. Expression pattern of small nucleolar RNA host genes and long non-coding RNA in X-rays-treated lymphoblastoid cells / M. A. Chaudhry // *International journal of molecular sciences*. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 9099–9110.
53. Chen, W. Relevance function of linc-ROR in the pathogenesis of cancer / W. Chen // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – Vol. 8. – P. 696.
54. Chen, X. Evaluation on the diagnostic and prognostic values of long non-coding RNA BLACAT1 in common types of human cancer / X. Chen // *Molecular cancer*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 1–5.
55. Chen, Y. LincROR promotes bladder cancer cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition / Y. Chen // *Cellular physiology and biochemistry*. – 2017. – Vol. 41, № 6. – P. 2399–2410.
56. Chen, Y.M. Linc-ROR induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to drug resistance and invasion of breast cancer cells / Y.M. Chen // *Tumor Biology*. – 2016. – Vol. 37, № 8. – P. 10861–10870.
57. Cho, S.F. MALAT1 long non-coding RNA is overexpressed in multiple myeloma and may serve as a marker to predict disease progression / S.F. Cho // *BMC cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 1–8.
58. Cosson, M. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study / M. Cosson // *Fertility and sterility*. – 2002. – Vol. 77, № 4. – P. 684–692.

59. Crosignani, P.G. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians / P.G. Crosignani // *Human Reproduction Update*. – 2006. – Vol. 12, № 2. – P. 179–189.

60. Davis, I.J. Cloning of an Alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21; q13) chromosome translocation / I.J. Davis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 100, № 10. – P. 6051–6056.

61. Diamond, M.P. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study / M.P. Diamond // *Reproductive sciences*. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 363–371.

62. Du, F. Acquisition of paclitaxel resistance via PI3K-dependent epithelial-mesenchymal transition in A2780 human ovarian cancer cells / F. Du // *Oncology reports*. – 2013. – Vol. 30, № 3. – P. 1113–1118.

63. Duru, N. Characterization of the CD49⁺/CD44⁺/CD24⁻ single-cell derived stem cell population in basal-like DCIS cells / N. Duru // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 30. – P. 47511.

64. Eades, G. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6 / G. Eades // *Molecular Cancer Research*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 330–338.

65. Eißmann, M. Loss of the abundant nuclear non-coding RNA MALAT1 is compatible with life and development / M. Eißmann // *RNA biology*. – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. 1076–1087.

66. Ellis, M.J. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition / M. J. Ellis // *Nature*. – 2012. – Vol. 486, № 7403. – P. 353–360.

67. Fan, Y. TGF- β -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12 / Y. Fan // *Clinical cancer research*. – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 1531–1541.

68. Fang, D. 17 β -estradiol regulates cell proliferation, colony formation, migration, invasion and promotes apoptosis by upregulating miR-9 and thus degrades MALAT-1 in osteosarcoma cell MG-63 in an estrogen receptor-independent manner / D. Fang // *Biochemical and biophysical research communication*. – 2015. – Vol. 457, № 4. – P. 500–506.

69. Feng, S. Expression and functional role of reprogramming-related long noncoding RNA (lincRNA-ROR) in glioma / S. Feng // *Journal of molecular neuroscience*. – 2015. – Vol. 56, № 3. – P. 623–630.

70. Ferrero, S. Reply to Rodolfo Montironi, Silvia Gasparrini, Antonio Lopez-Beltran, et al's Letter to the Editor re: Umberto Leone Roberti Maggiore, Simone Ferrero, Massimo Candiani Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation / S. Ferrero // *Eur. Urol.* – 2017. – № 71. – P. 790–807.

71. Friedman, R.C. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R.C. Friedman // *Genome research*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 92–105.

72. Gao, S. ROR functions as a ceRNA to regulate Nanog expression by sponging miR-145 and predicts poor prognosis in pancreatic cancer / S. Gao // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 1608.

73. Ghafouri-Fard S. Role of miRNA and lincRNAs in organ fibrosis and aging // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – T. – P. 143.

74. Ghazal, S. H19 linc RNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis / S. Ghazal // *EMBO molecular medicine*. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 996–1003.

75. Gibbs, R.A. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution / R.A. Gibbs, L. Pachter // *Nature*. – 2004. – Vol. 428, № 6982. – P. 493–521.

76. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362, № 25. – P. 2389–2398.

77. Goncalves, M.O.C. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy / M.O.C. Goncalves // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 665–671.

78. Gontan, C. Sox2 is important for two crucial processes in lung development: branching morphogenesis and epithelial cell differentiation / C. Gontan // *Developmental biology*. – 2008. – Vol. 317, № 1. – P. 296–309.

79. Grote, P. Long noncoding RNAs in organogenesis: making the difference / P. Grote, B.G. Herrmann // *Trends in Genetics*. – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 329–335.

80. Guerriero, S. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group / S. Guerriero // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – № 3 (48).

81. Guffanti, A. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing / A. Guffanti // *BMC genomics*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 1–17.

82. Guo, F. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion / F. Guo // *Acta Biochim Biophys Sin*. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 224–229.

83. Gutschner, T. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells / T. Gutschner // *Cancer research*. – 2013. – Vol. 73, № 3. – P. 1180–1189.

84. Gutschner, T. Noncoding RNA gene silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using zinc finger nucleases / T. Gutschner, M. Baas, S. Diederichs // *Genome research*. – 2011. – Vol. 21, № 11. – P. 1944–1954.

85. Gutschner, T. MALAT1-a paradigm for long noncoding RNA function in cancer / T. Gutschner, M. Hämmerle, S. Diederichs // *Journal of molecular medicine*. – 2013. – Vol. 91, № 7. – P. 791–801.

86. Han, Y. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder / Y. Han // *Urology*. – 2013. – Vol. 81, № 1. – P. 209. e1–209. e7.

87. Hansen, T.B. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges / T.B. Hansen // *Nature*. – 2013. – Vol. 495, № 7441. – P. 384–388.

88. Hart, R.J. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R.J. Hart // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2008. – № 2.

89. Hashimoto, S. Requirement for Arf6 in breast cancer invasive activities / S. Hashimoto // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 101, № 17. – P. 6647–6652.

90. Hirata, H. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205 / H. Hirata // *Cancer research*. – 2015. – Vol. 75, № 7. – P. 1322–1331.

91. Hirsch, M. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines / M. Hirsch // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Vol. 125, № 5. – P. 556–564.

92. Hou, P. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis / P. Hou // *Cell death & disease*. – 2014. – Vol. 5, № 6. – P. e1287–e1287.

93. Hu, L. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma / L. Hu // *Journal of experimental & clinical cancer research*. – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 1–13.

94. Huang, J. Linc-RoR promotes c-Myc expression through hnRNP I and AUF1 / J. Huang // *Nucleic acids research*. – 2016. – Vol. 44, № 7. – P. 3059–3069.

95. Hudelist, G. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis / G. Hudelist // *Human reproduction*. – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 1018–1024.

96. Hudelist, G. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis / G. Hudelist // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2011. – Vol. 37, № 4. – P. 480–487.

97. Huniadi, C.A. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis / C.A. Huniadi // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 169, № 2. – P. 360–365.

98. Hüttenhofer, A. Non-coding RNAs: hope or hype? / A. Hüttenhofer, P. Schattner, N. Polacek // *TRENDS in Genetics*. – 2005. – Vol. 21, № 5. – P. 289–297.

99. Indrielle-Kelly T. Diagnostic Accuracy of Ultrasound and MRI in the Mapping of Deep Pelvic Endometriosis Using the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Consensus // *BioMed Research International*. – 2020.

100. Isin, M. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms / M. Isin // *Clinica chimica acta*. – 2014. – Vol. 431. – P. 255–259.

101. Iyer, M.K. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome / M.K. Iyer // *Nature genetics*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 199–208.

102. Ji, P. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer / P. Ji // *Oncogene*. – 2003. – № 22 (39). – P. 8031–8041.

103. Ji, Q. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex / Q. Ji // *British journal of cancer*. – 2014. – Vol. 111, № 4. – P. 736–748.

104. Ji, Q. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway / Q. Ji // *PloS one*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e78700.

105. Jiang, F. Long non-coding RNA-ROR mediates the reprogramming in cardiac hypertrophy / F. Jiang, X. Zhou, J. Huang // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 0152767.

106. Jiang, Y. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer / Y. Jiang // *Oncology letters*. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 2135–2141.

107. Johnson, N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Human Reproduction*. – 2013. – № 6 – (28).

108. Joulia, D. Mechanisms involved in the inhibition of myoblast proliferation and differentiation by myostatin / D. Joulia // *Experimental cell research*. – 2003. – Vol. 286, № 2. – P. 263–275.

109. Kajiyama, H. Chemoresistance to paclitaxel induces epithelial-mesenchymal transition and enhances metastatic potential for epithelial ovarian carcinoma cells / H. Kajiyama // *International journal of oncology*. – 2007. – Vol. 31, № 2. – P. 277-283.

110. Kanduri, C. Long noncoding RNAs: Lessons from genomic imprinting / C. Kanduri // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. – 2016. – Vol. 1859, № 1. – P. 102–111.

111. Kayaci, S. Effect of inner membrane tearing in the treatment of adult chronic subdural hematoma: a comparative study / S. Kayaci // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2014. – Vol. 54, № 5. – P. 363–373.

112. Keckstein, J. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – T. – 100. № 7.

113. Keith, B. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression / B. Keith, R. S. Johnson, M. C. Simon // *Nature Reviews Cancer*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 9–22.

114. Kettel, L.M. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486) / L.M. Kettel // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1998. – Vol. 178, № 6. – P. 1151–1156.

115. Kettel, L.M. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone mifepristone (RU486) / L.M. Kettel // *Fertility and sterility*. – 1996. – Vol. 65, № 1. – P. 23–28.

116. Kitajima, M. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas / M. Kitajima // *Fertility and sterility*. – 2014. – Vol. 101, № 4. – P. 1031–1037.

117. Koshimizu, T. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line / T. Koshimizu // *Life science*. – 2010. – Vol. 86, № 11–12. – P. 455–460.

118. Kuang Y. The role of lncRNA just proximal to XIST (JPX) in human disease phenotypes and RNA methylation: The novel biomarker and therapeutic target potential // *Biomed Pharmacother*. 2022.

119. Kulak, J. Jr. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model / J. Kulak Jr. // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, № 8. – P. 3226–3232.

120. Kuo, I.Y. Low SOX17 expression is a prognostic factor and drives transcriptional dysregulation and esophageal cancer progression / I.Y. Kuo // *International journal of cancer*. – 2014. – Vol. 135, № 3. – P. 563–573.

121. Kurman, R.J. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded / R.J. Kurman, I.M. Shih // *The American journal of pathology*. – 2016. – Vol. 186, № 4. – P. 733–747.

122. Leone Roberti Maggiore, U. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. Leone Roberti Maggiore // *Human reproduction update*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 70–103.

123. Levakov S.A. Improving the quality of diagnosis of the spread of ovarian endometriosis // *Nat. Volatiles & Essent. Oils*. – 2021. – № 8 (4).

124. Levakov S.A. Possibilities of Ovarian Endometriosis Neoplastic Transformation // *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. – 2021. – №25 (2).

125. Levine, A.J. The first 30 years of p53: growing ever more complex / A.J. Levine, M. Oren // *Nature reviews cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 749–758.

126. Leyland, N. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland // *Journal of Endometriosis*. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 107–134.

127. Li, B. Activation of LTBP3 gene by a long noncoding RNA (lncRNA) MALAT1 transcript in mesenchymal stem cells from multiple myeloma / B. Li // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289, № 42. – P. 29365–29375.

128. Li, L. Long non coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma / L. Li // *Cancer science*. – 2016. – Vol. 107, № 9. – P. 1215–1222.

129. Li, L. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis / L. Li // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 106, № 31. – P. 12956–12961.

130. Li Y. Downregulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway // *MHR Basic Sci. Reprod. Med*. – 2019. – № 25.

131. Li, Z. Expression of the long non-coding RNAs MEG3, HOTAIR, and MALAT-1 in non-functioning pituitary adenomas and their relationship to tumor behavior / L. Li // *Pituitary*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 42–47.

132. Liang Z. MiR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2017. – № 1 (8).

133. Lin, R. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas / R. Lin // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P. 851–858.

134. Lipovich, L. Activity-dependent human brain coding/noncoding gene regulatory networks / L. Lipovich // *Genetics*. – 2012. – Vol. 192, № 3. – P. 1133–1148.

135. Liu, J. MALAT1-mediated tumorigenesis / J. Liu // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2017. – Vol. 22. – P. 66–80.

136. Liu, N. N 6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA–protein interactions / N. Liu // *Nature*. – 2015. – Vol. 518, № 7540. – P. 560–564.

137. Liu, W.T. LncRNAs expression signatures of hepatocellular carcinoma revealed by microarray / W.T. Liu // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – Vol. 20, № 20. – P. 6314.

138. Liu, Y. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population / Y. Liu // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e35145.

139. Liu, Y. Identification of differences in microRNA transcriptomes between porcine oxidative and glycolytic skeletal muscles / Y. Liu // *BMC molecular biology*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 1–8.

140. Liu, Y. Long non-coding RNA-UCA1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by suppression of p27 expression / Y. Liu // *Cellular physiology and biochemistry*. – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 1986–1998.

141. Loewer, S. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells / S. Loewer // *Nature genetics*. – 2010. – Vol. 42, № 12. – P. 1113–1117.

142. Looijenga, L.H.J. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors / L.H.J. Looijenga // *Cancer research*. – 2003. – Vol. 63, № 9. – P. 2244–2250.

143. Lopez Ayllon, B.D. Cancer stem cells and cisplatin resistant cells isolated from non small lung cancer cell lines constitute related cell populations / B.D. Lopez Ayllon // *Cancer medicine*. – 2014. – Vol. 3, № 5. – P. 1099–1111.

144. Luo C. Functional Variants in Linc-ROR are Associated with mRNA Expression of Linc-ROR and Breast Cancer Susceptibility // *Scientific Reports*. – 2018. – № 1 (8).

145. Luo, J.H. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas / J.H. Luo // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 1012–1024.

146. Lyu, H. Effect of bazedoxifene on endometriosis in a rat model / H. Lyu // *Zhonghua fu Chan ke za zhi*. – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 291–295.

147. Ma, J. Knockdown of long non-coding RNA MALAT1 increases the blood-tumor barrier permeability by up-regulating miR-140 / J. Ma // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. – 2016. – Vol. 1859, № 2. – P. 324–338.

148. Mai, H. LINC01541 overexpression attenuates the 17 β -Estradiol-induced migration and invasion capabilities of endometrial stromal cells / H. Mai // *Systems biology in reproductive medicine*. – 2019. – Vol. 65, № 3. – P. 214–222.

149. Memczak, S. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency / S. Memczak // *Nature*. – 2013. – Vol. 495, № 7441. – P. 333–338.

150. Menon, D.U. Identification of the Drosophila X chromosome: The long and short of it / D.U. Menon, V.H. Meller // *RNA biology*. – 2015. – Vol. 12, № 10. – P. 1088–1093.

151. Mercer, T.R. Long non-coding RNAs: insights into functions / T. R. Mercer, M. E. Dinger, J. S. Mattick // *Nature reviews genetics*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 155–159.

152. Michalik, K.M. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth / K.M. Michalik // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114, № 9. – P. 1389–1397.

153. Mohamadkhani, A. Long noncoding RNAs in interaction with RNA binding proteins in hepatocellular carcinoma / A. Mohamadkhani // *Hepatitis monthly*. – 2014. – Vol. 14, № 5.

154. Mousa, N.A. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis / N A. Mousa, M.A. Bedaiwy, R.F. Casper // *Obstetrics & Gynecology*. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 1421–1423.

155. Nagano, T. No-nonsense functions for long noncoding RNAs / T. Nagano, P. Fraser // *Cell*. – 2011. – Vol. 145 – № 2. – P. 178–181.

156. Nezhat, F. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review // *Fertility and Sterility*. – 2008. – T. 90. – № 5.

157. Nisenblat, V. Blood biomarkers for the non invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – № 5.

158. Ohtsuji, M. Nrf1 and Nrf2 play distinct roles in activation of antioxidant response element-dependent genes / M. Ohtsuji // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283, № 48. – P. 33554–33562.

159. Okita, K. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells / K. Okita, T. Ichisaka, S. Yamanaka // *Nature*. – 2007. – Vol. 448, № 7151. – P. 313–317.
160. Okugawa, Y. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis / Y. Okugawa // *Carcinogenesis*. – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 2731–2739.
161. Parasar, P. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management / P. Parasar, P. Ozcan, K. L. Terry // *Current obstetrics and gynecology reports*. – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 34–41.
162. Paulson, J.D. Correlation of anterior vaginal wall pain with endometriosis in infertile patients / J.D. Paulson // *The Journal of reproductive medicine*. – 2009. – Vol. 54 – № 3. – P. 145–150.
163. Paulson, J.D. Anterior vaginal wall tenderness (AVWT) as a physical symptom in chronic pelvic pain / J.D. Paulson, J.N. Paulson // *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 6.
164. Peinado, H. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? / H. Peinado, D. Olmeda, A. Cano // *Nature reviews cancer*. – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 415–428.
165. Petta, C.A. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis / C.A. Petta // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20, № 7. – P. 1993–1998.
166. Piessens S., Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – № 2 (27).
167. Ponting, C.P. Evolution and functions of long noncoding RNAs / C.P. Ponting, P.L. Oliver, W. Reik // *Cell*. – 2009. – Vol. 136, № 4. – P. 629–641.
168. Ranney, B. Endometriosis: pathogenesis, symptoms, and findings / B. Ranney // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 1980. – Vol. 23, № 3. – P. 865–874.

169. Ren, S. Long noncoding RNA MALAT-1 is a new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer / S. Ren // *The Journal of urology*. – 2013. – Vol. 190, № 6. – P. 2278–2287.

170. Rezaei, M. Altered expression of LINC-ROR in cancer cell lines and tissues / M. Rezaei // *Tumor biology*. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 1763–1769.

171. Rizzino, A. Sox2 and Oct- 3/4: a versatile pair of master regulators that orchestrate the self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells / A. Rizzino // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 228–236.

172. Rolla E. Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment: Version 1; peer review: 4 approved // *F1000Research*. – 2019. – T. 8.

173. Salmena, L. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? / L. Salmena // *Cell*. – 2011. – Vol. 146, № 3. – P. 353–358.

174. Sarrió, D. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype / D. Sarrió // *Cancer research*. – 2008. – Vol. 68, № 4. – P. 989–997.

175. Schmidt, L.H. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth / L. H. Schmidt // *Journal of thoracic oncology*. – 2011. – Vol. 6, № 12. – P. 1984–1992.

176. Shen, J. Exploration of deregulated long non-coding RNAs in association with hepatocarcinogenesis and survival / J. Shen // *Cancers*. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 1847–1862.

177. Sinaii, N. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease / N. Sinaii // *Fertility and sterility*. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 538–545.

178. Sitruk-Ware, R. The use of newer progestins for contraception / R. Sitruk-Ware, A. Nath // *Contraception*. – 2010. – Vol. 82, № 5. – P. 410–417.

179. Słopeń, R. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis / R. Słopeń, B. Męczekalski // *Przegląd menopauzalny – Menopause review.* – 2016. – Vol. 15 – № 1. – P. 43.

180. So K.A. Association between atypical endometriosis and ovarian malignancies in the real world // *Journal of Ovarian Research.* – 2021. – № 1– (14).

181. Sourial, S. Theories on the pathogenesis of endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D. K. Hapangama // *International journal of reproductive medicine.* – 2014. – Vol. 2014.

182. Sowalsky, A.G. Whole transcriptome sequencing reveals extensive unspliced mRNA in metastatic castration-resistant prostate cancer / A.G. Sowalsky // *Molecular Cancer Research.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 98–106.

183. Spector, D.L. Nuclear speckles / D.L. Spector, A.I. Lamond // *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* – 2011. – Vol. 3, № 2. – P. a000646.

184. Steward, O. Selective localization of polyribosomes beneath developing synapses: a quantitative analysis of the relationships between polyribosomes and developing synapses in the hippocampus and dentate gyrus / O. Steward, P.M. Falk // *Journal of Comparative Neurology.* – 1991. – Vol. 314, № 3. – P. 545–557.

185. Taft, R.J. Noncoding RNAs: regulators of disease / R.J. Taft // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland.* – 2010. – Vol. 220, № 2. – P. 126–139.

186. Takahashi, K. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer / K. Takahashi // *FEBS open Bio.* – 2014. – Vol. 4. – P. 458–467.

187. Takahashi, K. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR / K. Takahashi // *Journal of cell science.* – 2014. – Vol. 127, № 7. – P. 1585–1594.

188. Tan, Y.T. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer // *Cancer Communications.* – 2021. – T. 41. – № 2.

189. Taniguchi, M. Inhibition of malignant phenotypes of human osteosarcoma cells by a gene silencer, a pyrrole-imidazole polyamide, which targets an E-box motif / M. Taniguchi // *FEBS open bio.* – 2014. – Vol. 4. – P. 328–334.

190. Tano, K. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes / K. Tano // *FEBS letters.* – 2010. – Vol. 584, № 22. – P. 4575–4580.

191. Tee, A.E. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1 / Tee A.E. // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, № 7. – P. 1793.

192. Tomassetti, C. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery / C. Tomassetti // *Human Reproduction.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 1280–1288.

193. Tripathi, V. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB / V. Tripathi // *PLoS genetics.* – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. e1003368.

194. Tripathi, V. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation / V. Tripathi // *Molecular cell.* – 2010. – Vol. 39, № 6. – P. 925–938.

195. Tseng, J.J. Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 is up-regulated in placenta previa increta/percreta and strongly associated with trophoblast-like cell invasion in vitro / J.F. Tseng // *Molecular human reproduction.* – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 725–731.

196. Van Gorp, T. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature / T. Van Gorp // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 349–371.

197. Varga, J. Predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer // *Journal of Ovarian Research.* Ghafouri-Fard S. Role of miRNA and lncRNAs in organ fibrosis and aging // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2021. – T. 143.

198. Vercellini, P. 'Waiting for Godot': a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis / P. Vercellini // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 3-13.

199. Vercellini, P. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini // *Human reproduction update*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 159–170.

200. Viganò, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors / P. Viganò // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 177–200.

201. Vousden, K.H. Blinded by the light: the growing complexity of p53 / K.H. Vousden, C. Prives // *Cell*. – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 413–431.

202. Wang, D. LncRNA MALAT1 enhances oncogenic activities of EZH2 in castration-resistant prostate cancer / D. Wang // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, № 38. – P. 41045.

203. Wang, F. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer / F. Wang // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 5, № 22. – P. 11091.

204. Wang, X. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells / X. Wang // *Journal of biological chemistry*. – 2015. – Vol. 290, № 7. – P. 3925–3935.

205. Wang, Y. Diagnostic potential of tumor DNA from ovarian cyst fluid / Y. Wang // *Elife*. – 2016. – Vol. 5. – P. 15175.

206. Wang, Y. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal / Y. Wang // *Developmental cell*. – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 69–80.

207. Watts, R. Myostatin-induced inhibition of the long noncoding RNA Malat1 is associated with decreased myogenesis / R. Watts // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2013. – Vol. 304, № 10. – P. C995–C1001.

208. Weber, D.G. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer / D.G. Weber // BMC research notes. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 1–9.

209. Wilusz, J.E. Long noncoding RNAs: Re-writing dogmas of RNA processing and stability / J.E. Wilusz // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms. – 2016. – Vol. 1859, № 1. – P. 128–138.

210. Wu, Y. Long noncoding RNA MALAT1: insights into its biogenesis and implications in human disease / Y. Wu // Current pharmaceutical design. – 2015. – Vol. 21, № 34. – P. 5017–5028.

211. Xiang, Z.L. Gene expression profiling of fixed tissues identified hypoxia-inducible factor-1 α , VEGF, and matrix metalloproteinase-2 as biomarkers of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma / Z. L. Xiang // Clinical cancer research. – 2011. – Vol. 17, № 16. – P. 5463–5472.

212. Xie, C. NONCODEv4: exploring the world of long non-coding RNA genes / C. Xie // Nucleic acids research. – 2014. – Vol. 42, № D1. – P. D98–D103.

213. Xie, Z. Clinical significance and prospective molecular mechanism of MALAT1 in pancreatic cancer exploration: a comprehensive study based on the GeneChip, GEO, Oncomine, and TCGA databases / Z. Xie // OncoTargets and therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 3991.

214. Xu, C. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3'end functional motif in colorectal cancer metastasis / C. Xu // International journal of oncology. – 2011. – Vol. 39, № 1. – P. 169–175.

215. Xu X.Y. Linc-ROR promotes endometrial cell proliferation by activating the PI3K-Akt pathway // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2018. – № 8 (22).

216. Yang, J. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis / J. Yang, R. A. Weinberg // Developmental cell. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 818–829.

217. Yang, L. ncRNA-and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs / L. Yang // *Cell*. – 2011. – Vol. 147, № 4. – P. 773–788.

218. Yao, Y. Potential application of non-small cell lung cancer-associated autoantibodies to early cancer diagnosis / Y. Yao // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2012. – Vol. 423, № 3. – P. 613–619.

219. Yao, Z. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds / Y. Yao // *Journal of Investigative Surgery*. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 177–183.

220. Yin, K.J. Non-coding RNAs in cerebral endothelial pathophysiology: emerging roles in stroke / K.J. Yin, M. Hamblin, Y.E. Chen // *Neurochemistry international*. – 2014. – Vol. 77. – P. 9–16.

221. Yoshimoto, R. MALAT1 long non-coding RNA in cancer / R. Yoshimoto // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*. – 2016. – Vol. 1859, № 1. – P. 192–199.

222. Yu, J. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells / J. Yu // *Science*. – 2007. – Vol. 318, № 5858. – P. 1917–1920.

223. Yu, J. The modulation of endometriosis by lncRNA MALAT1 via NF- κ B/iNOS // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2019. – № 10 (23).

224. Yu, S. Targeting carcinogen metabolism by dietary cancer preventive compounds / S. Yu, A. N. Kong // *Current cancer drug targets*. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 416–424.

225. Zanardi, R. Staging of pelvic endometriosis based on MRI findings versus laparoscopic classification according to the American Fertility Society. // *Abdom Imaging*. - 2003. - №28. - C. 733–742.

226. Zhan, H. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway / H. Zhan // *Cancer letters*. – 2016. – Vol. 374, № 2. – P. 261–271.

227. Zhang, A. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage / A. Zhang // Cell research. – 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 340–350.

228. Zhang, C. Aberrant expression of CHL1 gene and long non-coding RNA CHL1-AS1, CHL1-AS2 in ovarian endometriosis / C. Zhang // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Vol. 236. – P. 177–182.

229. Zhang, J. LncRNA MALAT1 overexpression is an unfavorable prognostic factor in human cancer: evidence from a meta-analysis / J. Zhang // International journal of clinical and experimental medicine. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 5499.

230. Zhang, W. Chemoresistance to 5-fluorouracil induces epithelial–mesenchymal transition via up-regulation of Snail in MCF7 human breast cancer cells / W. Zhang // Biochemical and biophysical research communications. – 2012. – Vol. 417, № 2. – P. 679–685.

231. Zhang, Y. NRF2/long noncoding RNA ROR signaling regulates mammary stem cell expansion and protects against estrogen genotoxicity / Y. Zhang // Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289, № 45. – P. 31310-31318.

232. Zhang, Z. Differential expression of long non-coding RNA Regulator of reprogramming and its molecular mechanisms in polycystic ovary syndrome / Z. Zhang // Journal of Ovarian Research. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 1–10.

233. Zhao, Y. A novel wnt regulatory axis in endometrioid endometrial cancer / Y. Zhao // Cancer research. – 2014. – Vol. 74, № 18. – P. 5103–5117.

234. Zhao, Z. 17 β -Estradiol treatment inhibits breast cell proliferation, migration and invasion by decreasing MALAT-1 RNA level / Z. Zhao // Biochemical and biophysical research communications. – 2014. – Vol. 445, № 2. – P. 388–393.

235. Zheng, H.T. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer / H. T. Zheng // International journal of clinical and experimental pathology. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 3174.

236. Zhou, P. Long non-coding RNA lincRNA-ROR promotes the progression of colon cancer and holds prognostic value by associating with miR-145 / P. Zhou // Pathology & Oncology Research. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 733–740.

237. Zhou, X. Linc-RNA-RoR acts as a “sponge” against mediation of the differentiation of endometrial cancer stem cells by microRNA-145 / X. Zhou // *Gynecologic oncology*. – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 333–339.

238. Zhou, Y. Fertility performance and the predictive value of the endometriosis fertility index staging system in women with recurrent endometriosis: A retrospective study // *Medicine (United States)*. – 2019. – № 39 (98).

Приложение А.**Опрос женщин, оперированных по поводу гинекологических заболеваний
(анкетирование)**

Просим Вас принять участие в научном опросе для оценки качества жизни после оперативного лечения. Опрос займёт не более 10 минут.

* Обязательное поле для заполнения

1. ФИО *

2. Ваш возраст *

1. Имелись ли у Вас какие-либо жалобы до оперативного лечения? *

- отсутствовали
- периодические боли внизу живота
- боли во время менструации
- нарушения менструального цикла (обильные, скудные, нерегулярные менструации)
- боли при половом акте
- бесплодие
- Другое:

2. По поводу какого заболевания Вас оперировали? *

- эндометриоидная киста/-ы яичника/-ов
- миома матки
- затрудняюсь ответить
- Другое:

3. Какую операцию Вам провели? *

- удаление эндометриoidной кисты/кист яичника/-ов
- удаление миомы матки
- прижигание очагов эндометриоза
- удаление яичника/-ов
- удаление матки
- разделение спаек
- затрудняюсь ответить
- Другое:

4. Принимали ли вы какие-либо лекарственные препараты (в том числе гормональные) после оперативного лечения? *

- да
- нет

5. Если да, то какие?

6. Как долго вы принимали препарат?

- от 1 до 3 месяцев
- от 3 до 6 месяцев
- от 6 месяцев до года
- продолжаю принимать
- затрудняюсь ответить
- Другое:

9. Что изменилось в Вашей жизни после проведенного оперативного лечения? *

- исчезли боли внизу живота
- нормализовался менструальный цикл
- наступила беременность

- исчезли боли при половом акте
- ничего не изменилось
- заболевание возникло снова
- Другое:

10. Были ли Вы заинтересованы в беременности после оперативного лечения? *

- да
- нет

11. Прибегали ли Вы к методам вспомогательных репродуктивных технологий после оперативного лечения? *

- да
- нет

12. Если да, то к каким?

- искусственная инсеминация
- ЭКО
- ИКСИ
- Суррогатное материнство
- затрудняюсь ответить
- Другое:

13. Если наступила беременность, чем она закончилась?

- успешные роды здоровым плодом
- преждевременные роды
- выкидыш на раннем/позднем сроке
- нахожусь в состоянии беременности
- Другое:

14. Проводили ли Вы какие-либо инструментальные исследования (УЗИ, МРТ) после оперативного лечения? *

- да
- нет

15. Имелись ли у Вас какие-либо гинекологические проблемы после оперативного лечения? *

- да
- нет

16. Если да, то какие?

17. Довольны ли Вы исходом лечения? *

- да
- нет
- затрудняюсь ответить