

*На правах рукописи*



**Алиева Фарах Тарлан кызы**

**Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике  
рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Брюнин Дмитрий Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Козаченко Андрей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение оперативной гинекологии, ведущий научный сотрудник

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «12» февраля 2024 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.28  
доктор медицинских наук, профессор



**Семиков Василий Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Эндометриоз - это доброкачественное гинекологическое заболевание, которое поражает 6-10% женщин репродуктивного возраста [Шестакова И.Г. и соавт., 2014; Ярмолинская М.И. и соавт., 2016].

Частота рецидива через 1-2 года достигает 21%, через 5 лет - 47%, более 5 лет частота рецидива отмечается у 55% больных [Шестакова И.Г. и соавт., 2014; Donnez J. et al., 2013; Vercellini P. et al., 2010].

Установлено, что течение НГЭ сопровождается повышением иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ4, ИЛ10, ФНО- $\alpha$  и ТФР- $\beta$  на фоне снижения ИЛ2, ИЛ-12 $\beta$  в сыворотке крови [Ahn S.H. et al., 2015; Bersinger N.A. et al., 2012; Drosdzol-Cop A. et al., 2012].

В настоящее время является актуальным проведение лазерной Раман-люминесцентной спектроскопии, позволяющая определить состояние клеточной пролиферативной активности эндометрия, интенсивность микроциркуляции, интенсивность аэробного и анаэробного метаболизма, оценить нормальные и измененные ткани при инфильтративных и неопластических процессах, на основании клеточных и тканевых изменений определить эффективность комплексной терапии [Осипова А.Д., 2020; Barnas E. et al., 2020; Bonifacio A. et al., 2014; Bratchenko L.A. et al., 2019; Theophilou G. et al., 2016].

Следует отметить, что информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР) при наружном генитальном эндометриозе практически не изучена.

Несмотря на многообразие клинических исследований, практически отсутствуют научные данные о значении перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм НГЭ.

### Степень разработанности темы исследования

В современных условиях является важным применение высокоинформативных методов диагностики, позволяющих определить локализацию и степень распространения эндометриоидного процесса.

В настоящее время установлено, что «золотым стандартом» диагностики НГЭ является лапароскопия, при которой производится максимальное удаление тканей подозрительных на эндометриоз, с последующей морфологической верификацией.

Следует отметить, что данные об особенностях изменения уровней фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) и гликоделина А (ГдА) в перитонеальной жидкости, интактной тазовой брюшине, эндометриоидных поражениях при рецидивирующем НГЭ отсутствуют.

## **Цель исследования**

Оптимизация качества диагностики и прогнозирования рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза.

## **Задачи исследования**

1. Провести комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, включающее иммуногистохимические, молекулярно-биологические методы исследования, оптическую спектрометрию образцов поврежденных эндометриозом тканей, интактной брюшины и перитонеальной жидкости.
2. Определить содержание трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  и гликоделина А в перитонеальной жидкости у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, а также оценить роль этих биологически активных веществ в диагностике и прогнозировании рецидивных форм эндометриоза.
3. Сравнить уровень экспрессии генов трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  в образцах эндометриоидных инфильтратов и интактной тазовой брюшины у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом.
4. Изучить особенности изменений интактной тазовой брюшины по данным патоморфологического исследования и уровни экспрессии эстрогеновых (ER- $\alpha$ ), прогестероновых (PR-A) рецепторов в образцах эндометриоидных инфильтратов, капсул эндометриоидных кист методом иммуногистохимического исследования при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе.
5. Исследовать спектральную характеристику перитонеальной жидкости методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния, оценить диагностическую и прогностическую значимость полученных результатов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

## **Научная новизна**

При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе было выявлено повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в интактной тазовой брюшине и достоверное снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  в тканях эндометриоидного инфильтрата по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом.

Были установлены высокие показатели биомаркеров трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в перитонеальной жидкости, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в эндометриоидном инфильтрате, а также фактора некроза опухоли  $\alpha$  в интактной тазовой брюшине, как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе.

Установлено, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии эндометриоидной кисты яичника отмечается существенное увеличение экспрессии стероидных гормонов, по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом, что увеличивает вероятность рецидива и прогрессирования эндометриоза.

В результате проведенного исследования впервые определена информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости в диагностике наружного генитального эндометриоза. Установлены характерные спектральные пики для наружного генитального эндометриоза: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571  $\text{см}^{-1}$ . Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%, при этом точность разделения впервые выявленного относительно рецидивирующего наружного генитального эндометриоза достигает 75%. Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составила 83%, специфичность 86%.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Определение трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в интактной тазовой брюшине позволяет оценить риск развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

Определение степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, методом иммуногистохимического исследования, позволяет выявить вероятность развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

В результате проведенного исследования определена высокая информативность и диагностическая значимость метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости, который обладает специфическими спектральными характеристиками, и, учитывая доступность, простоту выполнения, может являться методом экспресс-диагностики наружного генитального эндометриоза.

Как биомаркеры, так и метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния демонстрируют статистически достоверные, информативные результаты, которые позволяют использовать их у пациенток с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом для возможной оценки риска рецидива в последующем.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

Всем больным, включенным в данное исследование, были проведены общеклинические, лабораторные, функциональные, эндоскопические и морфологические методы исследования, согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Согласно поставленным задачам, пациенткам также были определены онкомаркеры в сыворотке крови, проведены молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования, в качестве малоинвазивного экспресс-метода диагностики наружного генитального эндометриоза, впервые был использован метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Повышение трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в перитонеальной жидкости свидетельствует о наличии эндометриоидного поражения. Повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в интактной тазовой брюшине является прогностическим маркером рецидива наружного генитального эндометриоза. Снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли  $\alpha$  в тканях эндометриоидного инфильтрата при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе отражает хронический характер течения заболевания.

2. Увеличение экспрессии ER- $\alpha$  и PR-A в эпителии эндометриоидных кист яичников является диагностическим маркером рецидивных форм наружного генитального эндометриоза. Наличие воспалительной инфильтрации тазовой брюшины является одним из факторов прогрессирования заболевания.

3. Поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние перитонеальной жидкости выявило свойственный для эндометриоидного поражения волновой спектр, в связи с чем является дополнительным высокочувствительным методом диагностики наружного генитального эндометриоза.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в научно-квалификационной работе, определяется достаточным объемом клинического материала, с использованием современных методов диагностики и подтверждена статистическим анализом.

Клинические, лабораторные, функциональные исследования были проведены в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Молекулярно-биологическое исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Морфологическое исследование проводилось в Институте клинической морфологии и цифровой патологии, в централизованном

патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Спектроскопическое исследование проводилось в Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева (Самарский университет).

Полученные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на научных конференциях: Научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 6-8 октября 2021); IX Международной конференции и молодёжной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2023) (Самара, 17-21 апреля 2023); Российской научно-практической конференции с международным участием и специализированной выставке «СНЕГИРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Москва, 20-21 апреля 2023).

Апробация работы состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 24 мая 2023 г.).

#### **Соответствие диссертации паспорту научных специальностей**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, отрасли наук: медицинские науки, а также области исследования согласно пункту 4 паспорта специальности.

#### **Личный вклад**

Лично автором проводился отбор пациенток, сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных показателей и инструментальных методов для исследования, ведение пациенток в пред-, послеоперационном периоде. Принимала непосредственное участие при проведении всех оперативных вмешательств, включая эндоскопические. Интраоперационно автором производился забор перитонеальной жидкости, ткани интактной тазовой брюшины, эндометриоидных инфильтратов для проведения гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-биологического исследования и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества. Автором самостоятельно проведен поиск, анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

#### **Внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения №260 от 16.05.2023г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Акушерство и гинекология» (Акт внедрения №265 от 16.05.2023г.).

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемые в международной базе Scopus, 1 из которых – клиническое наблюдение, 3 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 18 таблиц, 17 рисунков. Список литературы состоит из 244 источника (63 на русском языке, 181 на английском языке).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исходя из цели исследования и решения поставленных задач, было проведено научное исследование за период 2020-2023гг в клинике акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №04-21 от 18.02.2021.

Было обследовано 119 пациенток. В основную группу были включены 59 больных с рецидивирующим НГЭ. Первую группу сравнения составили 40 женщин с впервые выявленным НГЭ. Во вторую группу сравнения были определены 20 пациенток с отсутствием эндометриоза.

Всем больным, включенным в данное исследование, помимо общеклинических, лабораторных, функциональных, эндоскопических и морфологических методов исследования,

были определены онкомаркеры в сыворотке крови, проведены молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования. В качестве малоинвазивного экспресс-метода диагностики перитонеальной жидкости, впервые был использован метод спектроскопии ПУРР.

Лапароскопия выполнялась в пролиферативную фазу менструального цикла. Биопсия интактного участка тазовой брюшины производилась острым путем без предварительной коагуляции до начала основного этапа операции. Эндометриоидные инфильтраты иссекались также острым путем в пределах здоровых тканей с подлежащей инфильтрированной забрюшинной клетчаткой.

Пациенткам всех групп производился также забор перитонеальной жидкости (ПЖ) в объеме 3-5 мл из позадиматочного пространства до начала хирургического вмешательства. В последующем перитонеальная жидкость, с целью осаждения клеточных элементов, подвергалась центрифугированию при 2000 об/мин, в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость собиралась в пробирку типа “эппендорф”, замораживалась при - 70° С и хранилась до момента исследования не более 2 месяцев.

Удаленные во время операции ткани (эндометриоидный инфильтрат, биоптат интактной тазовой брюшины) помещались в пробирки типа “эппендорф”, замораживались и хранились в низкотемпературной морозильной камере на- 70° С до момента выделения РНК не более 2 месяцев.

Исследование включало определение показателей ГДА и ТФР-β1 в перитонеальной жидкости методом иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА ТФР-β1 проводили с использованием набора Sea124Hu TGF-β1 Cloud-CloneCorp., США(DB100B), а ИФА ГДА выполняли с использованием набора АМГФ-Фертитест М, Диатех-ЭМ, Россия.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатах тазовой брюшины определялась экспрессия генов ТФР-β1 и ФНО-α. Уровень экспрессии матричной РНК (мРНК) для каждого гена определяли в относительных единицах согласно методике, предложенной J. Vandesompele et al. (2002). При этом, меньшему показателю пороговых значений цикла (Ct) амплификации соответствует больший уровень экспрессии гена.

Гистологическому исследованию подвергались удаленные во время операции ткани (иссеченный эндометриоидный инфильтрат (ЭИ), капсула эндометриоидной кисты яичника (ЭКЯ), а также кусочки интактной тазовой брюшины) у пациенток всех выделенных групп.

Операционный материал больных с НГЭ в том числе подвергался ИГХ исследованию с целью определения уровня экспрессии ER-α и PR-A в клетках эпителия и стромы ЭИ и капсул ЭКЯ. ИГХ реакции проводили на серийных депарафинированных срезах толщиной 3 мкм. Использовали мышиные моноклональные антитела к ER-α в разведении 1:100 (тон 1D5 RTU;

ДАКО, Дания), PR-A (1:100, тон 636 RTU; ДАКО, Дания). Для визуализации реакций применяли систему выявления REAL EnVision™ (ДАКО, Дания).

Для проведения спектроскопии ПУРР (SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy) была исследована перитонеальная жидкость (ПЖ) 25 образцов. Из них 10 образцов перитонеальной жидкости были взяты от больных с рецидивирующим НГЭ, 9 - от больных с впервые выявленным НГЭ, 6 образцов – у больных без эндометриоза.

Регистрацию и анализ результатов ПУРР ПЖ осуществляли с использованием коллоидных серебряных наночастиц и микроскопической системы. Выполняли исследование микроРамановских спектральных характеристик с поверхностным усилением для образцов ПЖ.

Полученные данные анализировали с использованием метода дискриминантного анализа посредством проекции на латентные структуры (PLS-DA). Определение принадлежности Рамановских пиков к определенным классам веществ выполняли с помощью базы данных Рамановских спектров биологических тканей.

Все вычисления проводились на электронной таблице Excel. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок ( $M$ ), их среднеквадратические отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки ( $m$ ), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные ( $\min$ ) и максимальные ( $\max$ ) значения рядов.

Полученные результаты подвергались статистической обработке. При этом применялась компьютерная программа “Statgraph”, предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом.

Результаты молекулярно-биологического исследования были проанализированы с помощью программы SigmaStat 3.5 (SystatSoftware, Inc.). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. В случае нормально распределенных показателей использовали t-тест, для распределений, отличных от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты собственного исследования**

#### **Особенности клинических проявлений, факторы риска развития рецидивирующего наружного генитального эндометриоза**

При проведении настоящего исследования были обследованы 59 больных с рецидивирующим НГЭ. Было установлено, что длительность заболевания эндометриозом составила  $4,5 \pm 0,5$  и колебалась в пределах от 1 до 15 лет.

Изучение частоты рецидивов НГЭ позволило установить, что однократный рецидив НГЭ наблюдался у 51 (86,4%) из 59 больных. У 6 пациенток (10,2%) отмечалось наличие 2-ух рецидивов, у 2 (3,4%) – 3 рецидива.

При рецидивирующем НГЭ установлено большее количество больных на 14,8% с тазовыми болями различной локализации, на 13,1% с жалобами на отсутствие беременности, на 4,1% альгодисменореи по сравнению с впервые выявленным НГЭ.

При изучении анамнеза было установлено, что у 58 (98,4%) больных с рецидивирующим НГЭ в прошлом имелись оперативные вмешательства по поводу эндометриомы яичников, причем у 50 (84,8%) из них отмечалось одностороннее поражение, а у остальных – двустороннее, по поводу чего была произведена цистэктомия. Кроме того, у 14 (23,7%) пациенток с рецидивирующим НГЭ были диагностированы эндометриодные инфильтраты различной локализации с последующим их иссечением, и 10 (16,9%) больным была произведена деструкция эндометриодных очагов.

Таким образом, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу различных форм эндометриоза является фактором риска рецидива заболевания.

### **Особенности локализаций эндометриодных поражений по данным лапароскопии**

Для достоверной диагностики локализаций и частоты эндометриодных поражений при рецидивирующем НГЭ всем больным была проведена лапароскопическое исследование результаты которых представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, по данным лапароскопии, у больных с рецидивирующим НГЭ, отмечается увеличение частоты односторонней эндометриодной кисты (71,2%), ретроцервикального эндометриодного инфильтрата (15,3%), эндометриодного инфильтрата широкой маточной связки (6,8%) и эндометриодных гетеротопий маточных труб (10,2%) по сравнению с аналогичными данными больных с впервые выявленным НГЭ.

Лапароскопическая визуализация позволила уточнить степень распространенности эндометриодного поражения и достоверно подтвердить наличие эндометриодных инфильтратов крестцово-маточных связок (61%), пузырно-маточной складки брюшины (13,6%), широкой маточной связки (6,8%), а также эндометриодных гетеротопий тазовой брюшины (22%), крестцово-маточных связок (20,3%), яичников (13,6%), маточных труб (10,2%), пузырно-маточной складки брюшины (3,4%) и ретроцервикальной области (1,7%).

Таблица 1 - Локализация эндометриоидных очагов у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ по данным лапароскопии

Локализация эндометриоидных поражений	Больные			
	с рецидивирующим НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриоидная киста яичников:	53	89.8	37	92.5
- односторонняя;	42	71.2	23	57.5
-двусторонняя	11	18.6	14	35
Ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат	9	15.3	3	7.5
Эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточных связок	36	61	28	70
Эндометриоидный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины	8	13.6	6	15
Эндометриоидный инфильтрат широкой маточной связки	4	6.8	2	5
Эндометриоидные гетеротопии тазовой брюшины	13	22	15	37.5
Эндометриоидные гетеротопии крестцово-маточных связок	12	20.3	8	20
Эндометриоидные гетеротопии яичников	8	13.6	7	17.5
Эндометриоидные гетеротопии маточных труб	6	10.2	1	2.5
Эндометриоидные гетеротопии пузырно-маточной складки брюшины	2	3.4	3	7.5
Эндометриоидные гетеротопии ретроцервикальной области	1	1.7	0	0

При проведения настоящего исследования была определена степень распространения эндометриоидного процесса по Американской классификации общества фертильности.

У 34 (57,6%) больных с рецидивирующим НГЭ была установлена III стадия распространения. Количество баллов по данной классификации варьировала от 21 до 40. У 25 (42,3%) пациенток была определена IV стадия распространения с вариабельностью от 41 до 70 баллов.

При впервые выявленном НГЭ II стадия определялась у 3 (7,5%) пациенток с оценкой от 7 до 12 баллов, III стадия - у 22 (55%) больных, с количеством баллов 21-40, и IV стадия распространения эндометриоидного процесса отмечалась у 15 (37,5%) пациенток с количеством 41-77 баллов.

Полученные результаты подтвердили высокую информативность лапароскопии в диагностике и уточнении степени распространения различных форм НГЭ, что лишний раз указывает на значимость лапароскопии как «золотого стандарта» в диагностике.

**Результаты определения трансформирующего фактора роста -  $\beta_1$ , гликоделина А в перитонеальной жидкости и трансформирующего фактора роста -  $\beta_1$ , фактора некроза опухоли - $\alpha$  в тканях эндометриоидных инфильтратов, биоптатах интактной тазовой брюшины**

Результаты определения ТФР-  $\beta_1$  и ГДА в перитонеальной жидкости при рецидивирующем НГЭ и в группах сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели уровней ТФР-  $\beta_1$  и ГДА в перитонеальной жидкости в основной и сравнительных группах, Me (Q1; Q3), (Min-Max)

Показатели	НГЭ		Отсутствие эндометриоза (2-ая группа сравнения)	Достоверность различий, P
	Рецидивирующий (основная группа)	Впервые выявленный (1-ая группа сравнения)		
ТФР- $\beta_1$ , пг/мл	1460,4 (1144,95; 1891,8), (431,41-5616,22)	1562 (1435,43; 19998,8), (630,6-5928,12)	1095,15 (962,4; 1227,9), (352,4-1524,22)	$P_{1-2}=0,651$ <b><math>P_{1-3}&lt;0,037</math></b> <b><math>P_{2-3}&lt;0,011</math></b>
	1	2	3	
ГДА, нг/мл	30,4 (20,28; 88,75) (6,95-499,34)	32,7 (15,55; 86,0) (3,1-760,25)	37,75 (14,9; 60,6) (8,23-65,44)	$P_{4-5}>0,65$ $P_{4-6}<0,614$ $P_{5-6}<0,327$
	4	5	6	

Как видно из таблицы 2, уровень ТФР- $\beta_1$  в перитонеальной жидкости при рецидивирующем (1460,4 пг/мл) и впервые выявленном (1562 пг/мл) НГЭ не имели значимых различий. В тоже время ТФР- $\beta_1$  был достоверно выше ( $P<0,05$ ), чем у пациенток с отсутствием эндометриоза (1095,15 пг/мл).

Гликоделин А (ГДА) в перитонеальной жидкости не показало значимых различий между исследуемыми группами. Однако у 30,1% пациенток из группы рецидивирующего и у 20% больных из группы впервые выявленного НГЭ отмечались чрезвычайно высокие значения ГДА, превышающие максимальные показатели у пациенток без эндометриоза, что связано с более распространенными формами эндометриоидного процесса у этих больных.

Экспрессия генов ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  в образцах тканей эндометриоидных инфильтратов и интактной брюшины оценивали посредством анализа количества циклов амплификации ДНК ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$ , с учетом обратно пропорциональной зависимости между пороговым показателем амплификации и экспрессии генов.

Результаты определения пороговых значений цикла (Ct) амплификации ДНК ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  в тканях эндометриоидного инфильтрата и тазовой брюшины у пациенток трех клинических групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты определения средних значений пороговых циклов амплификации ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  для исследованных образцов биопсийного материала у пациенток трех клинических групп, Me (Q1; Q3)

Клинические группы	Образцы тканей	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ТФР- $\beta_1$	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ФНО- $\alpha$
Рецидивирующий НГЭ: (основная группа)	эндометриоидный инфильтрат	26,45 (25,60; 28,60) 1	29,30 (28,10; 31,25) 6
	интактная тазовая брюшина	28,55 (26,95; 29,70) 2	31,4 (29,98; 32,35) 7
Впервые выявленный НГЭ: (1-ая группа сравнения)	эндометриоидный инфильтрат	28,1 (24,6; 30,75) 3	27,1 (25,13; 30,25) 8
	интактная тазовая брюшина	30,85 (30,2; 32,5) 4	31,1 (29,15; 32,7) 9
Отсутствие эндометриоза (2-ая группа сравнения)	тазовая брюшина	35,4 (33,5; 36,5) 5	32,7 (31,05; 34,05) 10
Значимость различий		$P_{1-3}=0,344$ $P_{2-4}<0,01$ $P_{2-5}=0,02$ $P_{4-5}>0,184$	$P_{6-8}=0,031$ $P_{7-9}=0,851$ $P_{7-10}=0,003$ $P_{9-10}=0,016$

Примечание: меньшему показателю Ct соответствует больший уровень экспрессии гена

Как видно из таблицы 3, при определении уровней экспрессии генов ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  в тканях эндометриоидного инфильтрата и тазовой брюшины при рецидивирующем и впервые выявленном НГЭ было установлено, что в интактной тазовой брюшине выявили повышенную экспрессию гена ТФР- $\beta_1$  при эндометриозе ( $P<0,05$ ) в сравнении с отсутствием эндометриоза. При этом экспрессия гена ТФР- $\beta_1$  при рецидивирующем НГЭ выше в сравнении с впервые выявленным НГЭ ( $P<0,01$ ).

Уровень ТФР- $\beta_1$  в эндометриоидном инфильтрате при рецидивирующем НГЭ не отличался от показателя больных с впервые выявленным НГЭ. При этом наиболее высокий уровень ТФР- $\beta_1$  отмечался у пациенток основной группы.

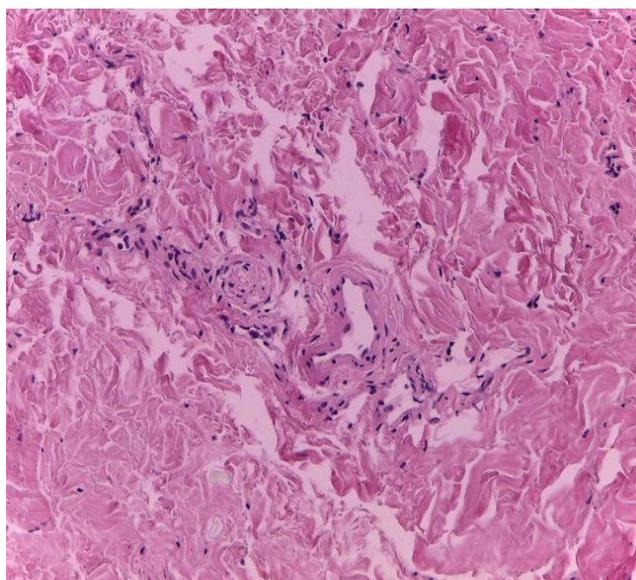
Изучение содержания ФНО- $\alpha$  в эндометриоидном инфильтрате позволило установить более низкий уровень его при рецидивирующем НГЭ по сравнению с впервые выявленным НГЭ ( $P<0,05$ ).

В интактной тазовой брюшине показатели ФНО- $\alpha$  как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном НГЭ были выше, чем у пациенток без эндометриоза, в то же время значимо не различались между собой.

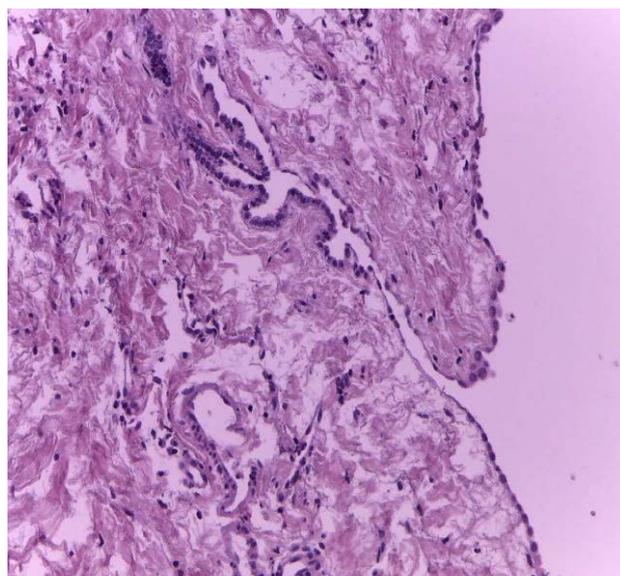
**Результаты гистологического исследования иссеченного эндометриоидного инфильтрата, капсул эндометриоидных кист яичников и биоптатов интактной тазовой брюшины при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе**

Морфологическое исследование капсул ЭКЯ и ЭИ при рецидивирующим НГЭ позволило выявить у всех пациенток наличие признаков хронического воспалительного процесса разной степени выраженности. Следует отметить, что у больных с признаками «активности» эндометриоидной болезни (большое количество желез, кистозное расширение желез, пролиферация клеток эпителия и стромы, кровоизлияния) степень выраженности хронического воспаления была более высокой, при этом также определялись признаки активности воспалительного процесса (умеренная и выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами).

В интактной тазовой брюшине во всех наблюдениях при рецидивирующем НГЭ выявлены слабо выраженные признаки хронического воспаления (фиброз, лимфоидноклеточная инфильтрация, гиперплазия мезотелия), что может являться предрасполагающим фактором для рецидива НГЭ. Морфологические исследования биоптата тазовой брюшины представлены на рисунке 1.



а



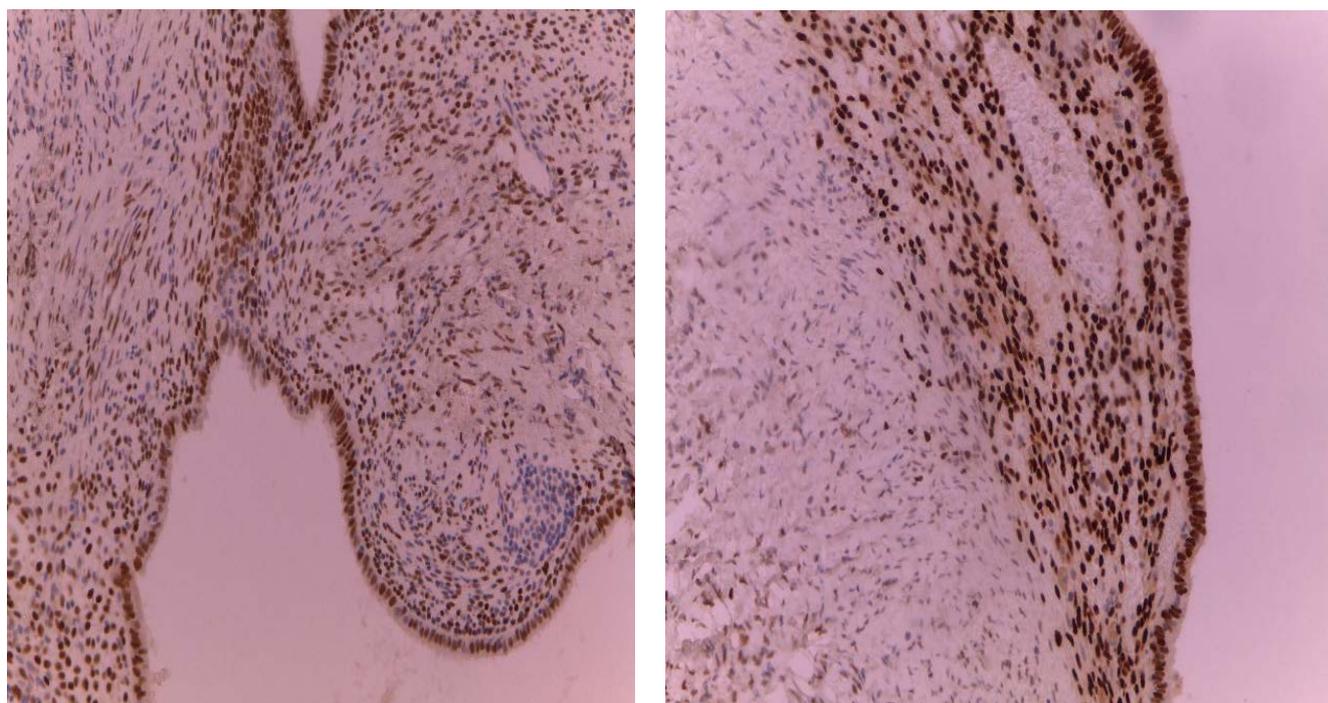
б

Рисунок 1 - Биоптаты тазовой брюшины: а – очаговая лимфоидноклеточная инфильтрация; б – рассеянная лимфоидноклеточная инфильтрация, гиперплазия мезотелия. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

### Результаты иммуногистохимического исследования при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе

Для проведения ИГХ исследования и определения экспрессии ER- $\alpha$  и PR-A в эпителии и строме ЭИ и капсулах ЭКЯ были включены 48 больных с рецидивирующим НГЭ. Полученные результаты были сравнены с аналогичными показателями 40 пациенток с впервые выявленным НГЭ.

По данным нашего исследования, экспрессия ER- $\alpha$  в эпителиальных клетках ЭИ пациенток с впервые выявленным НГЭ была высокая и составила  $212,67 \pm 15,77\%$ , а в эпителии ЭКЯ - умеренная ( $122,0 \pm 11,93\%$ ), в то время как у больных с рецидивирующим НГЭ высокая экспрессия ER определялась в эпителии капсулы ЭКЯ - ( $237,5 \pm 27,5\%$ ), а умеренная - в эпителиальных клетках ЭИ ( $159,67 \pm 20,0\%$ ). Экспрессия ER- $\alpha$  в клетках стромы ЭИ и ЭКЯ у пациенток обеих групп исследования была умеренной и составила соответственно  $183,0 \pm 23,52\%$  и  $194,67 \pm 21,14\%$  у больных с впервые выявленным НГЭ, и  $157,33 \pm 27,95\%$  и  $181,0 \pm 31,0\%$  у пациенток с рецидивирующим НГЭ (рисунок 2).



а

б

Рисунок 2 - а - Экспрессия ER- $\alpha$  в ЭКЯ пациентки с рецидивирующим НГЭ иммунопероксидазная реакция,  $\times 200$ , б - экспрессия PR-A в ЭКЯ пациентки с рецидивирующим НГЭ,  $\times 400$

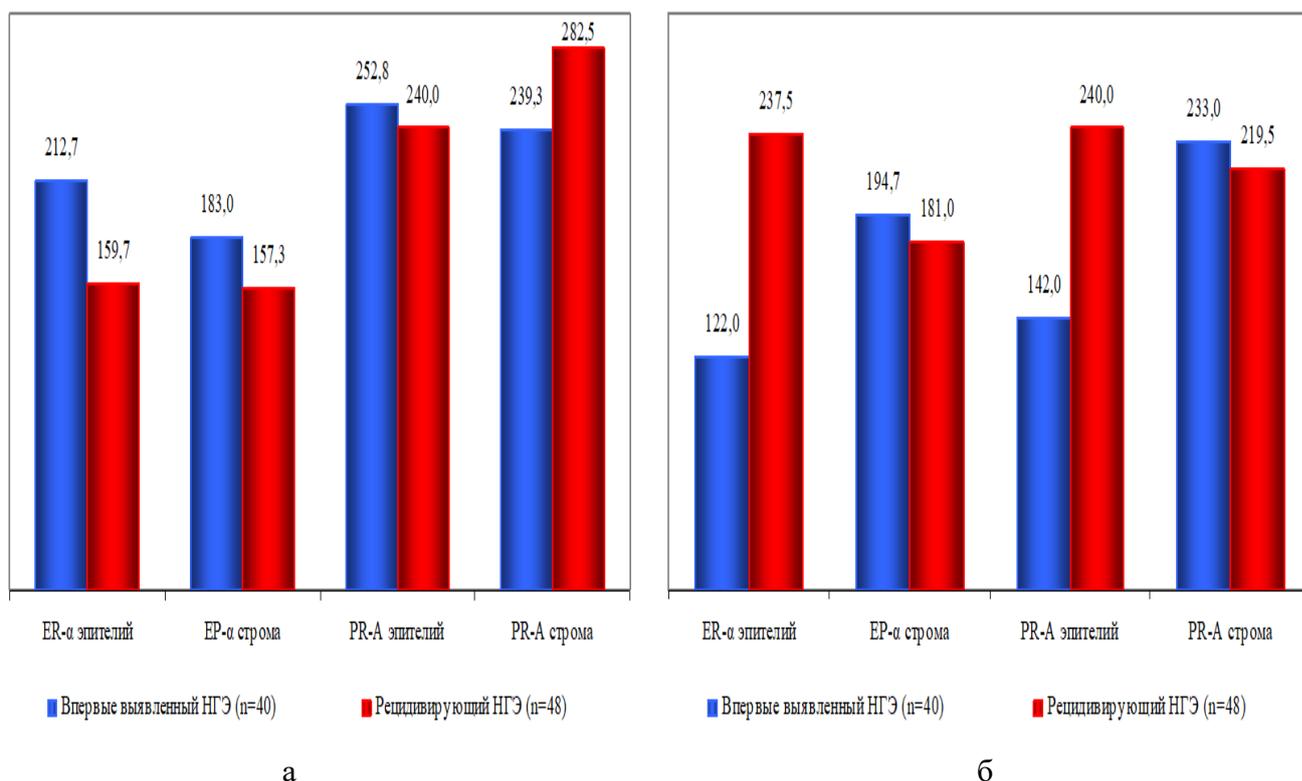


Рисунок 3 - Показатели экспрессии ER-α и PR-A рецепторов в эпителии и строме: а - эндометриоидных инфильтратов, б - капсулы ЭКЯ при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ

При анализе уровня экспрессии PR-A у пациенток с впервые выявленным НГЭ выявлена высокая экспрессия маркера в эпителиальных клетках ЭИ, которая составила  $252,75 \pm 16,4\%$ , и умеренная в эпителии ЭКЯ -  $142,0 \pm 22,0\%$ , в то время как у женщин с рецидивирующим НГЭ отмечалась высокая экспрессия PR-A в эпителиальных клетках как ЭИ, так и ЭКЯ (соответственно  $240,0 \pm 14,0\%$  и  $240,0 \pm 25,3\%$ ). Экспрессия PR-A в клетках стромы ЭИ и ЭКЯ у пациенток обеих групп была высокой и составила соответственно  $239,25 \pm 16,02\%$  и  $233,0 \pm 16,51\%$  у женщин с впервые выявленным НГЭ и  $282,5 \pm 12,5\%$  и  $219,5 \pm 22,5\%$  у пациенток с рецидивирующим НГЭ (рисунок 3).

#### **Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с наружным генитальным эндометриозом**

В результате проведенного исследования были получены спектральные картины для контрольной группы и групп с эндометриозом.

Полученные результаты представлены на рисунках 4,5.

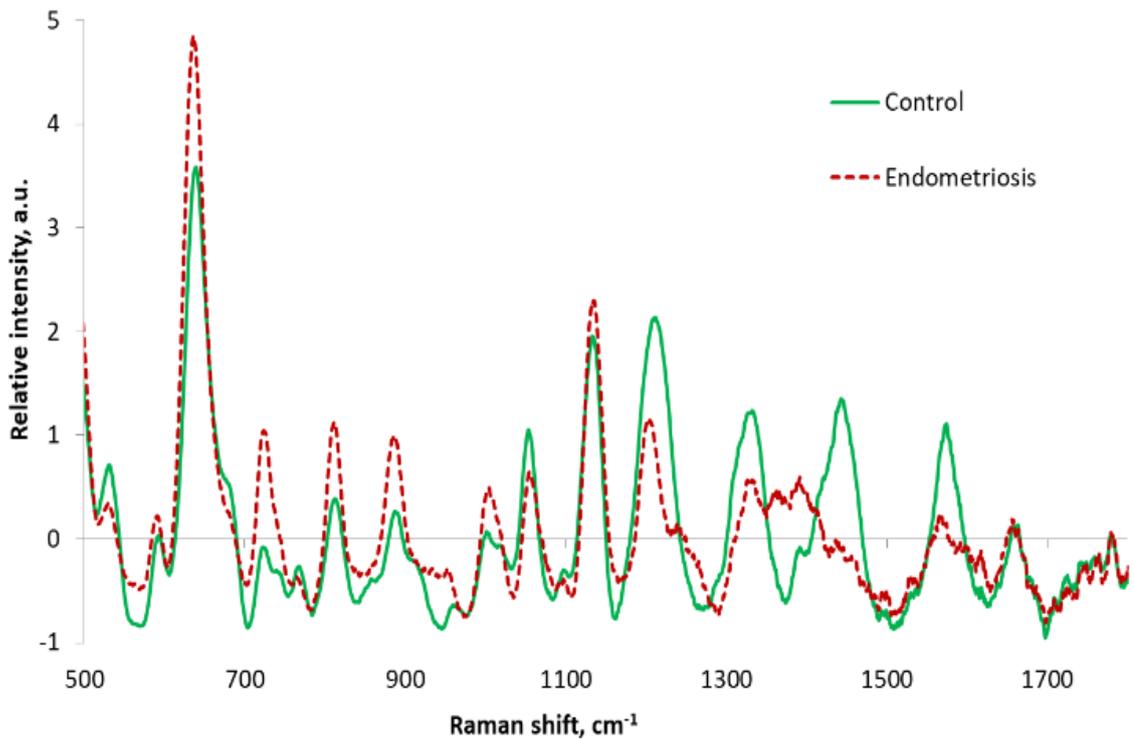


Рисунок 4 - Усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости от образцов с НГЭ по сравнению пациенток без эндометриоза (контрольная группа)

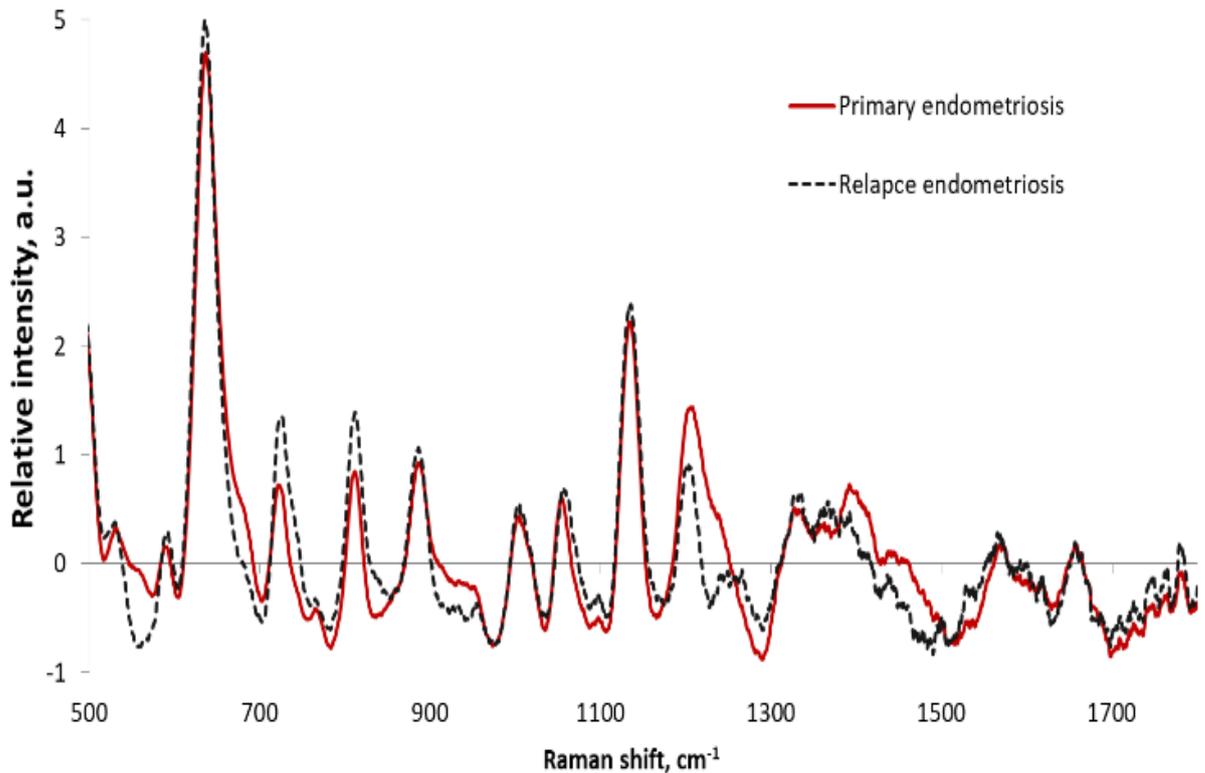


Рисунок 5 - Усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости от образцов с впервые выявленным и рецидивирующим НГЭ

В результате проведенного исследования, после построения модели данных PLS-DA, был проведен анализ важности переменных. Было установлено, что в исследуемых группах с НГЭ полосы с одинаковым положением пиков, соответствуют: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571  $\text{cm}^{-1}$ . При этом, условно, 721 - гипоксатин, 809 - пролиновое кольцо, глюкоза, молочная кислота, 883 - гидроксиапатит, каротиноиды, холестерин, 1001 - фенилаланин, 1052 - каротин, 1133 - эритроциты, 1207 - амид III, аденин, цитозин,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  (в белках и жирах), пальмитиновая кислота, 1325 -  $\text{CH}_3$ , 1442 - жирные кислоты,  $\text{CH}_2$  (в липидах), 1571 - эритроциты и амид II или тирозин. Эти пики ответственны за выделение групп эндометриоза.

Данный метод позволяет использовать метод ПУРР для определения характерных изменений компонентного состава перитонеальной жидкости при эндометриозе. В тоже время различие данных в изменениях компонентного состава перитонеальной жидкости при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ не существенные.

#### PLS-DA model (class plsda) summary

Info: serum\_sers(1-control,2-nge)

Number of selected components: 3

Cross-validation: random with 7 segments

#### Class #1 (a)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	68.21	77.77	17	0	21	1	1.000	0.944	0.974
Cv	NA	NA	15	3	18	3	0.857	0.833	0.846

#### Class #2 (b)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	68.21	77.77	21	1	17	0	0.944	1.000	0.974
Cv	NA	NA	18	3	15	3	0.833	0.857	0.846

Рисунок 6 - Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ и отсутствием эндометриоза по данным PLS-DA

### PLS-DA model (class plsda) summary

-----  
 Info: serum\_sers(1-per,2-rec)  
 Number of selected components: 2  
 Cross-validation: random with 10 segments

#### Class #1 (a)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	53.64	28.41	17	4	26	10	0.867	0.630	0.754
Cv	NA	NA	12	8	22	15	0.733	0.444	0.596

#### Class #2 (b)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	53.64	28.41	26	10	17	4	0.630	0.867	0.754
Cv	NA	NA	22	15	12	8	0.444	0.733	0.596

Рисунок 7 - Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ по данным PLS-DA

В проведенном нами исследовании точность дифференцировки эндометриоза относительно контрольной группы для калибровочного и проверочного набора составила 97% и 85% соответственно. Точность разделения первичных случаев относительно рецидивов эндометриоза составили 75% и 60%. Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составляет 83%, специфичность - 86% (рисунки 6,7).

## ВЫВОДЫ

1. Комплексное обследование пациенток с наружным генитальным эндометриозом, включающее иммуногистохимические, молекулярно-биологические методы, а также оптическую спектроскопию образцов поврежденных эндометриозом тканей, интактной брюшины и перитонеальной жидкости содействует улучшению качества диагностики, уточнению степени тяжести патологического процесса, что обуславливает возможность персонализированного подхода к каждой пациентке, выбора оптимальной тактики лечения и улучшения прогнозирования наружного генитального эндометриоза.
2. Показатели трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и гликоделина А в перитонеальной жидкости при рецидивирующем и впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе

существенно не отличаются, в то же время уровень трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  достоверно выше пациенток с отсутствием эндометриоза ( $p < 0,05$ ). Высокие показатели гликоделина А у 30,1% пациенток при рецидивирующем и у 20% пациенток при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе связано, преимущественно, с более распространенными формами эндометриоидного процесса.

3. Высокий уровень экспрессии гена трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  в интактной тазовой брюшине является одним из прогностических критериев риска развития рецидивирующего НГЭ. Определение уровней экспрессии гена трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  в тканях эндометриоидного инфильтрата выявило повышенную экспрессию гена при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе ( $p > 0,05$ ).

4. Экспрессия гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  в тканях эндометриоидного инфильтрата при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе достоверно ниже, чем при впервые выявленном, что является отражением хронического характера течения эндометриоидного процесса ( $p < 0,05$ ).

В тканях интактной тазовой брюшины показатель экспрессии гена фактора некроза опухоли- $\alpha$  при любых формах эндометриоза значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза.

5. При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии эндометриоидных кист яичника отмечается статистически достоверное увеличение экспрессии ER- $\alpha$  ( $237,5 \pm 27,5\%$ ) и PR-A ( $240,0 \pm 25,3\%$ ) по сравнению с показателями при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе: ER- $\alpha$  ( $122,0 \pm 11,93\%$ ), PR-A ( $142,0 \pm 22,0\%$ ), что является диагностическим маркером и дополнительным критерием оценки риска развития рецидива. Наличие признаков воспалительных изменений: фиброза, лимфоидноклеточной инфильтрации и гиперплазии мезотелия в интактной тазовой брюшине, выявленных по данным патоморфологического исследования, характерно у пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом.

6. Поверхностно-усиленное Рамановское рассеяния перитонеальной жидкости является информативным экспресс-методом диагностики эндометриоза, для которого характерны полосы с одинаковым положением пиков: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442,  $1571 \text{ см}^{-1}$ . Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составило 83%, специфичность - 86%. Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%. Точность разделения впервые выявленного и рецидивирующего наружного генитального эндометриоза достигает 75%, что позволяет использовать этот метод при диагностике как впервые выявленного наружного генитального эндометриоза, так и его рецидива.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования развития рецидива наружного генитального эндометриоза больным с эндометриозом следует проводить интраоперационно забор интактной тазовой брюшины для определения значений трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ .
2. Рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования для определения степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника с целью прогнозирования рецидива наружного генитального эндометриоза.
3. В качестве дополнительного экспресс-метода диагностики рекомендовано проведение поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости, которая позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать наружный генитальный эндометриоз и его рецидивы.
4. Пациентки, перенесшие оперативные вмешательства связанные с эндометриозом, следует относить к группе высокого риска по формированию рецидива наружного генитального эндометриоза, что предполагает проведение этим пациенткам диагностического мониторинга, включающего УЗИ-скрининг органов малого таза, определение онкомаркеров СА 125, СА 19-9 и СА 15-3 не менее 1 раза в год.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Ф.Т. Алиева**, Н.Б. Парамонова, Д.В. Брюнин [и др.] // **Проблемы репродукции**. – 2022. – Т. 28. – № 2. – С. 39-45. [Scopus].
2. Особенности изменения трансформирующего фактора роста- $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и гликоделина А при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Ф.Т. Алиева**, Д.В. Брюнин, А.П. Алексанкин [и др.] // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2022. – № 5. – С. 28-34. [Scopus].
3. Рецидивирующий глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением мочевыводящих путей / Д.В. Брюнин, М.Э. Еникеев, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева, **Фарах Т. Алиева** [и др.] // **Клиническое наблюдение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 138-142. [Scopus].
4. **Алиева, Ф.Т.** Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Ф.Т. Алиева**, Д.В. Брюнин // **Лечащий врач**. – 2022. – Т. 25. – № 12. – С. 32-35.

5. **Алиева, Ф.Т.** Особенности клинических проявлений после перенесенных оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Медицинские новости.** – 2021. – № 12. – С. 81-83.
6. **Алиева, Ф.Т.** Информативность ультразвукового исследования органов малого таза при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Вестник современной клинической медицины.** – 2021. – Т. 14. – № 5. – С. 14-17.
7. **Алиева, Ф.Т.** Информативность опухолевых онкомаркеров СА-125, HE4, СА19-9, СА15-3 и РЭА в диагностике рецидивирующего наружного генитального эндометриоза / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии.** – 2021. – № 3. – С. 30-34.
8. **Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В.** «Эффективность применения лапароскопических органосберегающих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном эндометриозе», стр. 87-88, Материалы XXXIV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» М., 2021 – 130 с.
9. **Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В., Бахвалова А.А., Алиева Фидан Т.** «Диагностическая значимость определения онкомаркеров при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе», стр. 97, Сборник тезисов научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» Баку. – 6-8 октября – 2021 – 402 с.
10. **Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В., Бахвалова А.А., Алиева Фидан Т.** «Особенности локализации эндометриоидных поражений при первичном наружном генитальном эндометриозе» стр. 17-18, Материалы XVI Международный конгресса по репродуктивной медицине «Вопросы организации акушерско-гинекологической помощи» М., 2022 – 302 с.
11. **Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В., Бахвалова А.А., Алиева Фидан Т.** «Особенности локализации эндометриоидных поражений и объем оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе» стр. 125-126, Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» М., 2022 – 315 с.
12. **Алиева Ф.Т., Брюнин Д.В., Алексанкин А.П., Тихонова Н.Б., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., Болтовская М.Н., Бахвалова А.А., Алиева Фидан Т.** «Характер изменения показателей трансформирующего фактора роста-β, фактора некроза опухоли-α и гликоделина А при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе» стр. 105-106, Сборник тезисов IV национального конгресса с международным участием «Лабораторные Технологии в Репродуктивной Медицине и Неонатологии: «Цифровая трансформация: современный тренд в лабораторной диагностике» М., 2022 – 120 с.
13. **Алиева Ф.Т., Кукушкин В., Артемьев Д., Братченко Л., Алиева Фидан, Брюнин Д.В.,**

Зуев В.М. «Исследование гигантского комбинационного рассеяния перитониальной жидкости пациентов с наружным генитальным эндометриозом» стр. 105-106, Сборник трудов по материалам IX Международной конференции и молодежной школы «информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2023)» М., 2023 – 88 с.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГдА - гликоделин А

НГЭ - наружный генитальный эндометриоз

ПЖ - перитонеальная жидкость

ПУРР - поверхностно усиленное Рамановское рассеяние

ТФР - трансформирующий фактор роста

ФНО - фактор некроза опухоли

ЭИ - эндометриоидный инфильтрат

ЭКЯ - эндометриоидная киста яичника

Сt - пороговое значение циклов

ER - эстрогеновый рецептор

PLS-DA - Partial Least-Squares Discriminant Analysis

PR - прогестероновый рецептор