

На правах рукописи



Мамедова Айнур Эльхан кызы

**Улучшение качества диагностики
распространённости эндометриоза яичников**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание учёной 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

Леваков Сергей Александрович

Официальные оппоненты:

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой

Попов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, руководитель отделения

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «11» сентября 2023 года 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) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз считается одним из наиболее распространённых гинекологических заболеваний, которым страдают около 10% женщин репродуктивного возраста. Среди пациенток с бесплодием частота выявления заболевания достигает 50% (Беженарь В.Ф. и др., 2022).

По частоте поражения половой системы локализация эндометриoidных гетеротопий в яичниках занимает второе место (Адамян Л.В. и др., 2019). Эндометриоз яичников часто приводит к нарушению репродуктивной функции и распространению патологического процесса. Нередко при данной патологии, несмотря на проводимое хирургическое и гормональное лечение, наблюдаются рецидивы заболевания (Попов А.А. и др. 2021). Кроме того, до сих пор остаётся актуальным вопрос о возможной малигнизации эндометриоза яичников. Частота малигнизации данного заболевания составляет 1–13% (Леваков С.А. и др. 2019).

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).

Длинные некодирующие РНК являются большой группой некодирующих РНК длиной более 200 нуклеотидов. ДнРНК играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т.д. В последнее время результаты многих исследований показали также их существенную роль в развитии эндометриоза (Chen Y., 2021).

Ранняя диагностика эндометриoidных 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.

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 (Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., 2018).

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 клиничко-анамнестических 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 беременностей 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 клиничко-анамнестических, гистологических и молекулярно-генетических критериев.

Научная новизна

В работе впервые выявлены не исследованные ранее молекулярно-генетические маркёры эндометриоидных поражений яичников, что облегчает диагностику заболевания и предопределяет 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 клиничко-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 персонализировать длительность послеоперационной терапии.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клинико-анамнестических 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, 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 эндометриоидных 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 работы

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); 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 № 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 имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (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 с целью синтеза 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 страниц 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы 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».

Исследование состояло из двух этапов:

1. Ретроспективное исследование 126 историй болезней пациенток с эндометриодными кистами яичников с целью комплексного анализа клинико-anamnestических 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 эндометриодными кистами яичников, с аденокарциномами яичников и у группы контроля.

Ретроспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников. В рамках первого этапа исследования были изучены 126 историй болезней, из которых сформированы 2 группы сравнения:

- 1 группа: пациентки с впервые выявленными ЭКЯ (n = 84);
- 2 группа: пациентки с рецидивирующими ЭКЯ (n = 42). Все пациентки обратились за медицинской помощью в Центральную поликлинику ФГБУЗ КБ №85 ФМБА России, в гинекологическое отделение ГБУЗ ГКБ 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.

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет; установленный диагноз эндометриоза яичников впервые выявленного или рецидивирующего; отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы. **Критерии исключения:** период беременности или лактации; наличие острых воспалительных заболеваний, тяжёлой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; наличие онкологических заболеваний любой локализации в анамнезе или на момент исследования.

При анализе историй болезней пациенток на ретроспективном этапе учитывались следующие характеристики: возраст обследуемых на момент операции; жалобы при поступлении в стационар и давность их появления; анамнестические данные: акушерско-гинекологический анамнез (возраст менархе; характер менструаций (болезненность, регулярность цикла, обильность); количество беременностей, родов, абортов, неразвившихся беременностей); наследственность; экстрагенитальная сопутствующая патология (артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, хронический гастрит, анемия, патологии других органов и органокомплексов); наличие рецидива эндометриоза яичников в анамнезе и способы его лечения (хирургическое или медикаментозное); результаты лабораторных и инструментальных методов обследования с целью плановой госпитализации на оперативное лечение; наличие второго этапа лечения эндометриоза яичников в виде назначения гормональной терапии после оперативного лечения в зависимости от репродуктивных планов пациентки; заключение гистологического исследования удалённых фрагментов эндометриоидных кист яичников, полученных в результате оперативного лечения.

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. 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 определение процента рецидивов эндометриоза, возможных факторов риска рецидивирования, а также процента наступления беременности. Анкета была разослана пациенткам в электронном виде.

Проспективное исследование пациенток с эндометриозом яичников. Для данного этапа исследования было отобрано 80 пациенток, 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. и разделены на 3 группы:

1 группа: пациентки с эндометриодными кистами яичников, $n = 30$;

2 группа: пациентки с аденокарциномами яичников, $n = 25$;

3 группа: пациентки, которым была проведена биопсия яичника по медицинским показаниям, $n = 25$.

Критерии включения для 1 и 2 групп: женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании; гистологическое заключение для 1 группы – эндометриодная киста яичника, для 2 группы – аденокарцинома яичника; отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы. **Критерии включения для 3 группы** (группа контроля): женщины репродуктивного возраста от 18 до 49 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в научном исследовании; строгие показания к биопсии яичника: наличие пограничных опухолей яичников согласно гистологическому исследованию, при которых была произведена биопсия контралатерального яичника (серозные и муцинозные пограничные опухоли); отсутствие острой гинекологической патологии и значимых патоморфологических нарушений со стороны репродуктивной системы.

Критерии исключения: отказ от участия в научном исследовании; период беременности или лактации; наличие острых воспалительных заболеваний, тяжёлой экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; 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; гистологическое заключение: для 1-й группы – любой тип опухоли яичника, не соответствующий эндометриодной 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 плановому оперативному лечению.

Статистическая обработка данных. 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.

Для анализа количественных переменных использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки прогностической ценности днРНК использовался ROC-анализ. Для построения прогностических моделей использовался метод бинарной логистической регрессии.

результаты представлялись в виде обобщённого теста модели, включавшего коэффициент R^2 Найджелкерка, а также значение критерия χ^2 с приведённым точным значением ошибки первого рода.

Результаты исследований и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов из группы ретроспективного анализа. 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. В таблицах 1 и 2 представлены описательные статистики количественных и качественных, соответственно, характеристик ретроспективной группы исследования.

Таблица 1 – Статистические параметры числовых характеристик пациентов из группы ретроспективного анализ

	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 2 – 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 яичников	126	43	34,13%	26,65%	42,28%
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 вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)	126	79	62,70%	54,45%	70,41%

Продолжение Таблицы 2

Гормональная терапия после операции 1 месяц	116	21	18,10%	12,28%	25,36%
Гормональная терапия после операции 3 месяц	116	28	24,14%	17,43%	32,03%
Гормональная терапия после операции 6 месяц	116	39	33,62%	25,90%	42,09%
Гормональная терапия после операции 1 год 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 ЭКЯ после операции в теч. 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%
Заболевания щитовидной железы	126	30	23,81%	17,37%	31,35%
Хронический холецистит	126	63	50,00%	41,74%	58,26%
Фиброзно-кистозная мастопатия	126	66	52,38%	44,08%	60,58%
Хроническая болезнь почек	126	13	10,32%	6,21%	16,05%
Курение	126	43	34,13%	26,65%	42,28%
Наследственность по эндометриозу	126	63	50,00%	41,74%	58,26%
Положение матки ретрофлексио	126	49	38,89%	31,08%	47,17%
Наличие неразвивающихся беременностей	126	11	8,73%	5,02%	14,11%

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 (диенгест 2 мг + этинилэстрадиол 0,3 мг) в 41% наблюдений, диенгест 2 мг в 33% наблюдений, МГТ (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг) в 12% наблюдений, АГнРГ (бусерелин 150 мг) в 3% наблюдений и НПВС в 11%. Длительность приёма препаратов в среднем составила 3 мес. (37,9%), от 3 до 6 мес. 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 мес. до года.

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 1).

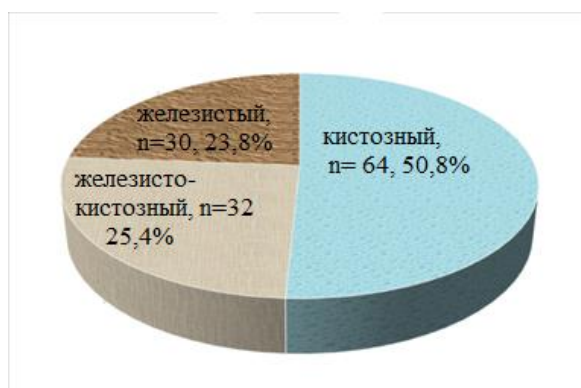


Рисунок 1 – Частота распределения гистологических типов эндометриоза

Наиболее выраженные различия были обнаружены между кистозным гистологическим типом и железисто-кистозным, а также между кистозным и железистым по клиническим признакам: артериальная гипертензия, 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 железисто-кистозный и железистый гистологические типы не выявлены ни по одному из клинических признаков.

Следующим этапом проводился анализ отдалённых 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 2).

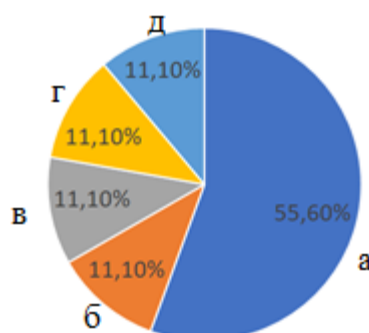


Рисунок 2 – Исходы беременности в случае её наступления (а - успешные роды здоровым плодом, б – преждевременные роды, в – беременны на момент опроса, д – на этапе планирования)

Все пациентки, имевшие успешные роды здоровым плодом имели 1-2 степень распространения ЭКЯ и их возраст был в диапазоне от 18 до 35 лет.

Выявление клиничко-анамнестических 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» ($r= 0,793$, $p<0,001$).

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 3).

Таблица 3 – 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
Железистый гистологический тип	-0,354	<0,001	123
Гормональная терапия после операции 6 месяцев	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
Миома матки	0,266	0,003	123
Гормональная терапия после операции в течение 3 месяцев	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 менструальный цикл	0,239	0,008	120
Фиброзно-кистозная мастопатия	0,235	0,008	123
Регулярность цикла	0,232	0,01	120
Гормональная терапия после операции в течение 1 месяца	0,23	0,013	113
Ожирение	0,216	0,016	123
Ранний возраст менархе	-0,186	0,038	123

При использовании прогностического потенциала факторов риска послеоперационного рецидива по методу линейной регрессии предложена математическая модель определения риска послеоперационного рецидива:

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

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 пациентка 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 подобная терапия назначалась, и = 0, если нет;
- «артериальная гипертензия» = 1, если имеется, и = 0, если нет;
- «ИМТ» – числовое значение, кг/м²;
- «внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)» = 1, если таковые имелись в анамнезе, и = 0, если нет.

Для оценки точности прогнозирования построена ROC-кривая (Рисунок 3):

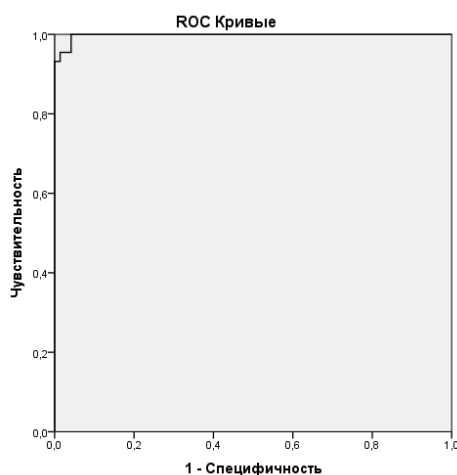


Рисунок 3 – ROC-кривая прогнозирования развития рецидива (AUC=0,998)

Перевод величины полученного прогноза в вероятность развития рецидива рассчитывался через совместное распределение прогноза и исхода заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – 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.

Клиническая характеристика пациентов из группы проспективного анализа. 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 4)



Рисунок 4 – 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 (Таблица 5).

Таблица 5 – 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

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, 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 рецидивирющего и первично выявленного эндометриоза яичников, контроля и аденокарцином было показано, что группы статистически значимо отличались по показателям уровней LincROR и MALAT1 (Таблица 6). По показателю LincROR было выявлено, что по мере прогрессирования заболевания от нормы (группа контроля) до аденокарциномы происходило последовательное повышение и снижение данного маркера (Рисунок 5). А по показателю днРНК MALAT1 обнаружено стойкое повышение по мере прогрессирования заболевания (Рисунок 6).

Таблица 6 – 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
	Э-з_1	2,76	2,45	1,78	1,20	8,70	1,98	2,70
	Э-з_рец	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
	Э-з_1	3,02	2,15	1,79	1,80	7,20	2,00	3,15
	Э-з_рец	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

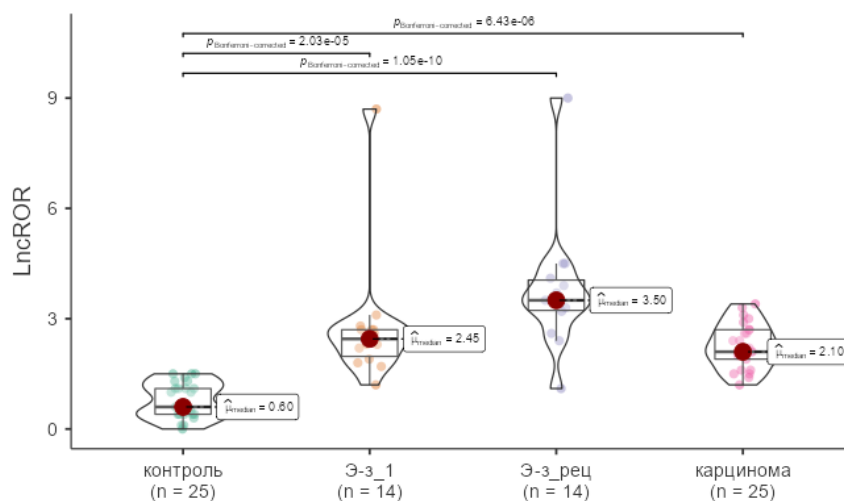


Рисунок 5 – Уровень экспрессии днРНК LincROR в группах проспективного анализа

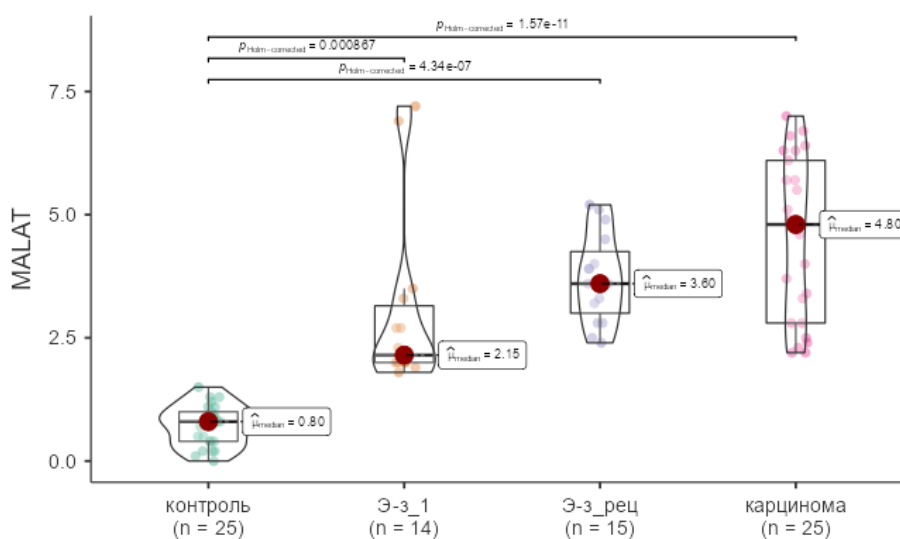


Рисунок 6 – Уровень экспрессии днРНК MALAT1 в группах проспективного анализа

Достоверность различия уровней экспрессии LincROR и MALAT1 в подгруппах перечислены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Достоверность различия уровней 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

Таблица 8 – Достоверность различия уровней экспресс MALAT1 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	0,010	0,440	0,006	0,081

Все исследовательские находки были статистически значимыми ($p < 0,001$).

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 7, 8).

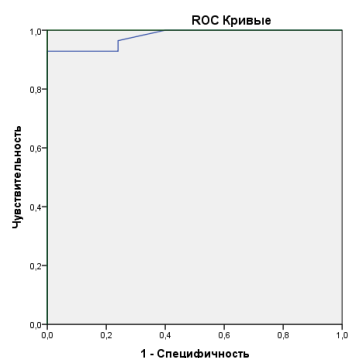


Рисунок 7 – ROC-кривая дифференциальной диагностики нормы и эндометриоза. Для MALAT1 площадь под кривой 98%

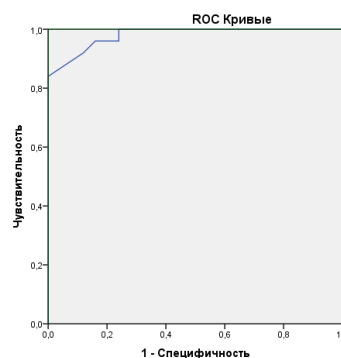


Рисунок 8 – ROC-кривая дифференциальной диагностики нормы и карциномы. Для LincROR площадь под кривой 100%

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

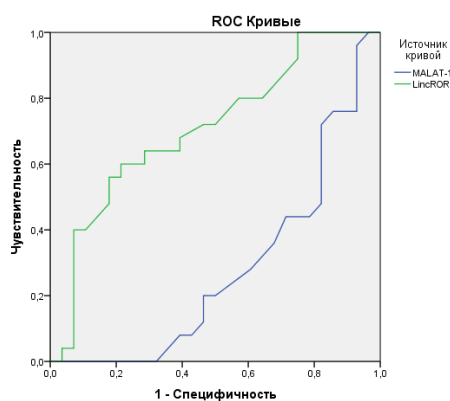


Рисунок 9 – ROC-кривая дифференциальной диагностики эндометриоза и карциномы

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

- если уровень экспрессии MALAT1 равен 1 или меньше - норма; если равен 1,6 или больше, то – эндометриоз. Интервал 1,1 – 1,5 – «серая зона», туда попали 12 испытуемых (10 испытуемых из контрольной группы и 2 – с эндометриозом);
- если уровень экспрессии MALAT1 равен 1,1 или меньше, но норма; если равен 1,6 или больше, то – карцинома. Интервал 1,2 – 1,5 – «серая зона», туда попали 10 испытуемых (6 испытуемых из контрольной группы и 4 – с карциномами)
- если уровень экспрессии LincROR равен 1,5 или меньше, то норма, если больше – эндометриоз;
- если уровень экспрессии LincROR равен 1,5 или меньше, то норма, если 2,2 и 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 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 (Таблица 9, 10).

Таблица 9 – Факторы, достоверно различающиеся при эндометриозе, в порядке убывания силы корреляционной связи

Фактор	Коэффициент Корреляции	p	N
Возраст менархе	-0,797	<0,001	49
Возраст	0,584	<0,001	55
ИМТ	0,478	<0,001	55
Уровень стресса	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
Наличие миомы матки	0,301	0,025	55

Таблица 10 – 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
Уровень стресса	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 (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные характеристики логистической регрессии для факторов, характеризующих проспективную группу

Модель	AUC	Точность прогноза	F1-метрика	PPV	Чувст-ть
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 12).

Таблица 12 – Матрица ошибок логистической регрессии

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

По результатам анализа было показано, что предсказательная способность модели логистической регрессии высока и близка к абсолютной, AUC = 0,995 (Рисунок 10, 11).

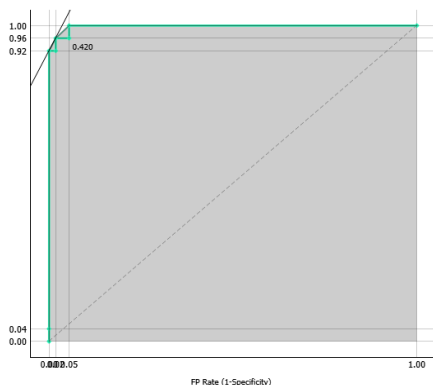


Рисунок 10 – ROC-кривая для прогноза аденокарциномы

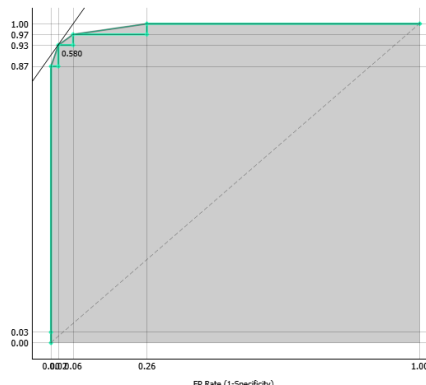


Рисунок 11 – ROC-кривая для прогноза эндометриоза

Эндометриоз продолжает оставаться одной из трудно-решаемых проблем в современной гинекологии ввиду сложности его диагностики и большого разнообразия клинической картины. Согласно различным литературным источникам, установление диагноза эндометриоза любой локализации может длиться от 4 до 11 лет, в то время как пациентки лечатся от самых различных заболеваний у специалистов широкого профиля (Солопова А.Г., 2018).

В нашем исследовании мы провели комплексный анализ факторов риска развития эндометриоза яичников у 126 пациенток, оценив в том числе количество респондентов с рецидивами эндометриозных кист в отдалённом периоде (до 3 лет). Наиболее значимыми факторами риска оказались следующие: наследственность по эндометриозу у родственников первой линии родства, внутриматочные вмешательства, наличие пролиферативных состояний в организме (доброкачественные заболевания молочных желёз, щитовидной железы), сосудистые заболевания (артериальная гипертензия), анатомическое положение матки ретрофлексию, избыточная масса тела, стресс, курение, ранний возраст начала менархе, гистологический тип кисты. В подтверждение полученных в нашем исследовании данных выступают весомые аргументы отечественных и зарубежных авторов. Например, в исследовании Головченко И.О. с соавт. (2021 г) обсуждается взаимосвязь между ранним возрастом менархе, положением матки в ретрофлексию и возникновением ЭКЯ. Объясняется данный факт тем, что раннее менархе в сочетании с положением матки кзади, детерминируя большее количество менструаций в течение жизни женщины, повышает вероятность ретроградной менструации и, соответственно, увеличивает риск развития заболевания. Другое исследование, проведённое в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Чернуха Г.Е. и др., 2017) показывает связь эндометриоза с хроническим системным воспалением, повышением оксидативного стресса и атерогенным профилем липидов, которые играют ключевую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, атерогенеза, повышении риска ишемической болезни сердца. Несомненными негативными факторами являются стресс и вредные привычки (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2022): частота повышенной усталости наряду с курением значительно выше у пациенток с эндометриозом по сравнению с общей женской популяцией. Касаемо пролиферативных состояний в организме связь с эндометриозом объясняется тем, что заболевание относится к общему патологическому процессу, проявляющееся избыточной пролиферацией клеток. У женщин с ожирением и метаболическим синдромом, сопровождающимся эндометриозом, чаще возникают проблемы с зачатием и вынашиванием, связанные с дисфункцией эндометрия, у них значимо хуже результаты лечения при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (Артеменко Ю.С. и др., 2022). Также установлено, что при сочетании наружного

генитального эндометриоза с гипотериозом происходят наиболее выраженные изменения в состоянии гуморального и клеточного иммунитета, что осложняет течение эндометриоза.

Согласно полученным данным, мы разработали математическую прогностическую модель с помощью метода логистической регрессии, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении прогноза рецидива эндометриодных кист. Данная модель может быть использована в практике врача акушера-гинеколога, что облегчит ведение пациенток с таким сложным заболеванием, как эндометриоз.

Исследований, посвящённых диагностике эндометриоза на основании выявления уровней экспрессии различных типов РНК достаточно мало на сегодняшний день. Одно из значимых исследований в данной области было проведено на базе кафедры ФГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» (Беженарь В.Ф. с соавт., 2022). Показано, что изменение активности CD20 и CD138 в эндометрии могут служить в качестве диагностического критерия при оценке степени тяжести течения аденомиоза.

В исследовании, проведённом Леваковым С. А. и Громовой Т. А. (2021) в 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. Продолжая изучение вопроса малгинизации, рецидивирования и степени распространённости ЭКЯ, мы провели новое научное исследование.

Мы изучили экспрессию днРНК MALAT1 и LincROR в ткани эндометриодных кист яичников, в условно нормальной ткани и в аденокарциноме яичника. Полученные данные позволили составить «решающие правила» на основании различия уровней экспрессии исследуемых РНК. Понимание взаимосвязи между экспрессией генов и эндометриозом может способствовать разработке новых диагностических и терапевтических стратегий в контексте этого заболевания. Наше исследование позволило установить, что различия в уровнях экспрессии днРНК 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 неоттрансформация и исходя из этих знаний выбрать наиболее оптимальную тактику ведения пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Развитие и прогрессирование эндометриодных кист яичников у женщин фертильного возраста ассоциировано с комплексом клинико-anamnestических факторов риска, из которых наиболее значимыми являются: 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, гистологический тип эндометриодной кисты.

2. Успешные результаты беременности и родов здоровым плодом в течение 3 лет после оперативного лечения наступают в 30% случаев, при этом более вероятен благоприятный исход у пациенток с 1-2 степенью эндометриодных кист яичников, которые были оперированы впервые 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 эндометриодных 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 клинико-anamnestических, гистологических и молекулярно-генетических критериев обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Использование данных моделей в клинической практике поможет улучшить репродуктивные исходы пациенток и предупредить о возможной неоттрансформации 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 эндометриодных 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. С.А. Леваков, **А.Э. Мамедова**, Г.Я. Азадова, С.В. Пауков, М.И. Маслякова, М.С. Павлюков, М.И. Шахпаронов, Н.В. Антипова / Уровень экспрессии длинных некодирующих РНК ROR и MALAT1 при эндометриозе // **Акушерство и гинекология**. – 2021. – № 5. – С. 141-144. [**Scopus**];
2. Г.А. Казарян, Д.В. Базаров, А.Ю. Григорчук, А.А. Казарян, В.Ю. Савина, С.А. Леваков, С.В. Пауков, **А.Э. Мамедова**, Г.Я. Азадова / Рецидивирующий напряженный катамениальный пневмоторакс у пациентки с эндометриозом // **Клиническая и экспериментальная морфология**. – 2021. – № 10 (2). –Р. 84–88. [**Scopus**];
3. С.А. Леваков, Г.Я. Азадова, **А.Э. Мамедова**, Х.Р. Мовтаева, М.И. Маслякова, М.С. Павлюков, М.И. Шахпаронов, Н.В. Антипова / Экспрессия длинных некодирующих РНК ROR и MALAT1 при миоме матки // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2021. – № 4. – С. 17-21. [**Scopus**];
4. С.А. Леваков, **А.Э. Мамедова**, Г.Я. Азадова, С.В. Пауков / Клинический случай дифференциальной диагностики ретроцервикального эндометриоза // **Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева**. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 109-115.

5. S.A. Levakov, A.E. **Mamedova**, G.Y.K. Azadova, S.V. Paukov, T.A. Khomeriki, O.V. Pyina / Improving the quality of diagnosis of the spread of ovarian endometriosis // **Nat. Volatiles & Essent. Oils.** – 2021. – № 8(4). – P. 1761–1773.
6. S.A. Levakov, T.A. Gromova, **A.E. Mamedova**, E. A. Obukhova / Possibilities of Ovarian Endometriosis Neoplastic Transformation // **Annals of the Romanian Society for Cell Biology.** – 2021. – Vol. 25, iss. 2. – P. 1768–1774.
7. **А.Э. Мамедова**, А.З. Гелашвили, О.В. Ильина, Г.Я. Азадова, С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, И.А. Лучин / Биомаркёры эндометриоза: что мы знаем о них сегодня? // **Наука России: цели и задачи.** Сборник научных трудов по материалам XXVI международной научно-практической конференции – 10.04.2021 г. – С. 20-26.
8. **А.Э. Мамедова**, С.А. Леваков, А.З. Гелашвили, О.В. Ильина, Г.Я. Азадова, С.В. Пауков, И.А. Лучин / Эндометриоз и риск развития рака яичников // **Наука России: цели и задачи.** Сборник научных трудов по материалам XXVIII международной научно-практической конференции – 10.08.2021 г. – С. 24-35.
9. С.А. Леваков, Г.Я. Азадова, **А.Э. Мамедова**, О.В. Ильина, И.А. Лучин/ Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки // **Наука России: цели и задачи.** Сборник научных трудов по материалам XXVIII международной научно-практической конференции – 10.08.2021 г. – С. 18-23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

днРНК – длинные некодирующие рибонуклеиновые кислоты

ИМТ – индекс массы тела

ЭКЯ – эндометриоидные кисты яичников

Э-з_1 - первично-выявленный эндометриоз яичника

Э-з_рец - рецидив эндометриоидной кисты яичника

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 лёгкого, ассоциированный с метастазами