

*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 эндометриоидными 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 эндометриоидными 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 эндометриоидными 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 – эндометриоидная 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 эндометриоидной 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  $\chi^2$  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	$\sigma$	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 (диеногест 2 мг + этинилэстрадиол 0,3 мг) в 41% наблюдений, диеногест 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).

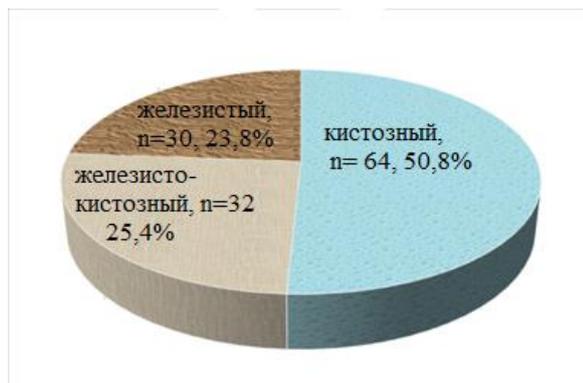


Рисунок 1 – Частота распределения гистологических типов эндометриоза

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).

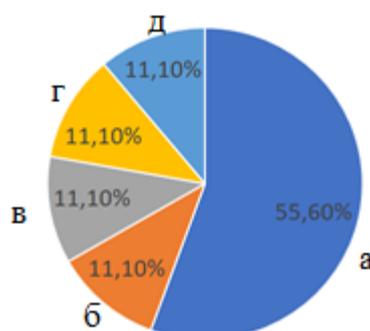


Рисунок 2 – Исходы беременности в случае её наступления (а - успешные роды здоровым плодом, б – преждевременные роды, в – беременны на момент опроса, д – на этапе планирования)

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/м<sup>2</sup>;
- «внутриматочные вмешательства (аборты, выскабливания, миомэктомии)» = 1, если таковые имелись в анамнезе, и = 0, если нет.

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

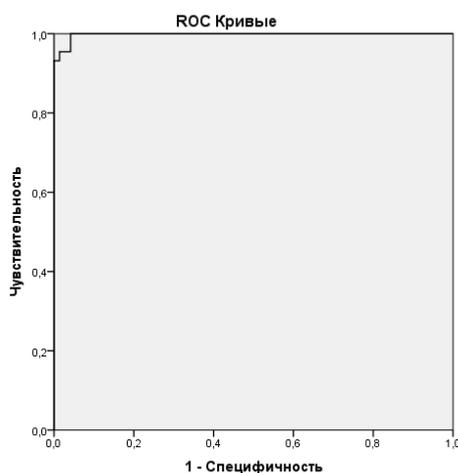


Рисунок 3 – ROC-кривая прогнозирования развития рецидива (AUC=0,998)

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
$\sigma$	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

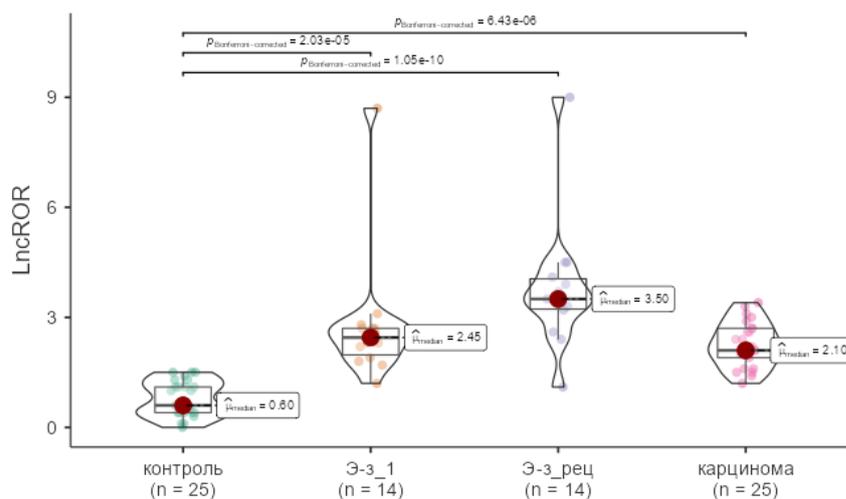


Рисунок 5 – Уровень экспрессии днРНК LincROR в группах проспективного анализа

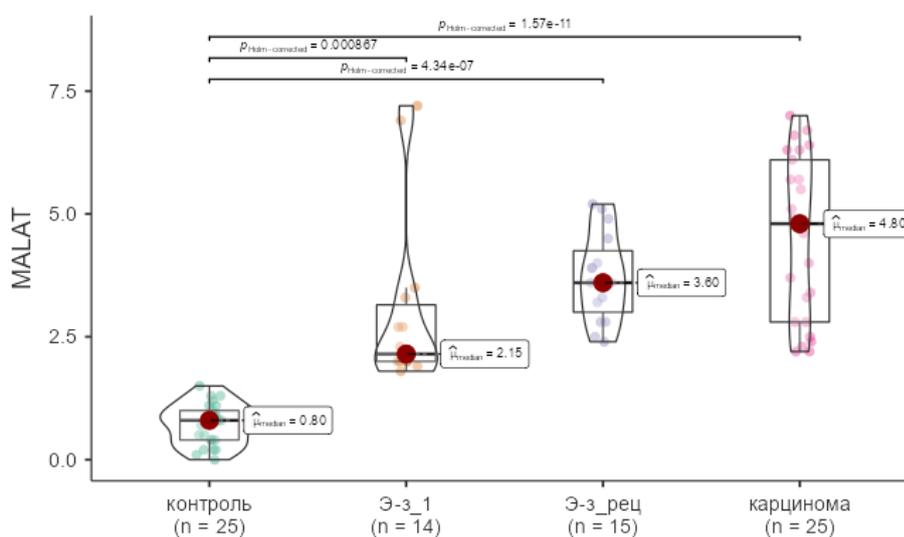


Рисунок 6 – Уровень экспрессии днРНК MALAT1 в группах проспективного анализа

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).

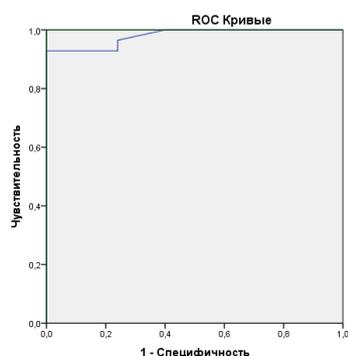


Рисунок 7 – ROC-кривая дифференциальной диагностики нормы и эндометриоза. Для MALAT1 площадь под кривой 98%

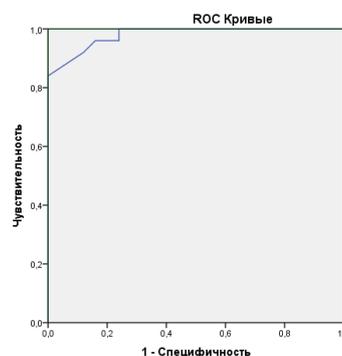


Рисунок 8 – ROC-кривая дифференциальной диагностики нормы и карциномы. Для LincROR площадь под кривой 100%

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

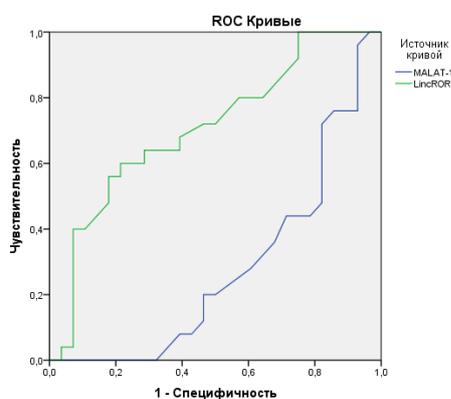


Рисунок 9 – ROC-кривая дифференциальной диагностики эндометриоза и карциномы

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	$\beta$	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	Чувств-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			$\Sigma$
		Э-з	карцинома	контроль	
Фактические	Эндометриоз	28	2	0	30
	карцинома	1	24	0	25
	контроль	0	0	25	25
$\Sigma$		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).

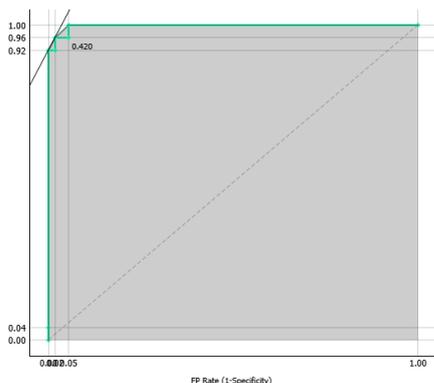


Рисунок 10 – ROC-кривая для прогноза аденокарциномы

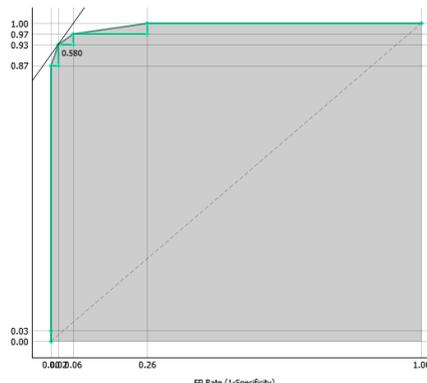


Рисунок 11 – ROC-кривая для прогноза эндометриоза

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 $\beta$  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/м<sup>2</sup>, 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/м<sup>2</sup>, 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 – эндометриозидные кисты яичников

Э-з\_1 - первично-выявленный эндометриоз яичника

Э-з\_рец - рецидив эндометриозидной 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