

*На правах рукописи*

АБИТОВА МАРИАННА ЗАУРБИЕВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ БЕСПЛОДИЯ,  
АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

**Научные руководители:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии МИ РУДН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Хамошина  
Марина Борисовна**

директор, заведующая лабораторией клинической  
морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,  
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Михалева  
Людмила Михайловна**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
института клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Унанян  
Ара Леонидович**

заведующий 2-м патологоанатомическим  
отделением ФГБУ «НМИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»,  
доктор медицинских наук, профессор

**Щеголев  
Александр Иванович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3).

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** По данным Всемирной организации здравоохранения (2020), к началу третьей декады XXI века около 186 млн человек на планете страдают бесплодием, при этом проблема infertility не имеет социальных и географических границ (Inhorn M.C. et al., 2015). Одной из самых значимых причин женского бесплодия продолжает оставаться эндометриоз. Принято считать, что порядка 30 - 50% пациенток с эндометриозом не способны к зачатию, и практически у каждой второй женщины с бесплодием верифицируют эндометриоз (Zondervan K.T., 2022).

«Проблему внутри проблемы» представляет эндометриоз яичников (ЭЯ), а именно, его кистозная форма. Являясь одной из самых распространенных клинических форм наружного генитального эндометриоза (НГЭ) и затрагивая преимущественно пациенток фертильного возраста, еще не реализовавших свои репродуктивные планы, эндометриозные кисты яичников (ЭКЯ) вносят существенный вклад в распространенность и структуру эндометриоз-ассоциированного бесплодия (Kheil M.H. et al., 2022; Llarena N.C. et al., 2022).

**Степень разработанности темы.** Основной детерминантой бесплодия при ЭКЯ традиционно считают их негативное влияние на состояние овариального резерва, однако единого мнения об истинных причинах и механизмах развития infertility, ассоциированной с ЭКЯ, пока еще не выработано (Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Хамошина М.Б. и соавт., 2021; Da Broi M.G. et al., 2019; Sindan et al., 2021). До сих пор открыты вопросы о контроле и реализации механизмов запуска процессов альтерации и ремоделирования прилежащей овариальной ткани с изменением качественных и количественных характеристик фолликулярного аппарата, а также о сущности вклада снижения/изменения овариального резерва в реализацию infertility при ЭЯ (Zhang Q., 2016; Zhang Z. et al., 2019).

В Российской Федерации «золотым стандартом» диагностики эндометриоза остается визуальный осмотр малого таза и брюшной полости во время лапароскопии, а также гистологическое исследование эндометриозных очагов (Клинические рекомендации МЗ РФ «Эндометриоз», 2020). Однако при яичниковой локализации – это существенный риск для снижения овариального резерва. В то же время спорным остается вопрос, является ли травмирующее действие цистэктомии на овариальный резерв более существенным, нежели токсическое действие содержимого ЭКЯ на прилежащую ткань яичника (Jiang D., 2020; Moreno-Sepulveda J. et al., 2021). Исследования демонстрируют присутствие фиброза с сопутствующей потерей фолликулярного резерва более чем в половине образцов овариальной ткани, полученных во время оперативного лечения ЭКЯ, вне зависимости от диаметра кистозного образования (Kitajima M. et al., 2011). В то же время имеются сведения, что объем остаточной овариальной ткани после оперативного лечения ЭЯ может быть в несколько раз ниже, чем при других доброкачественных образованиях яичников (Sweed M.S. et al., 2019).

Доказан положительный эффект хирургического лечения в отношении выраженности тазовой боли (Arcoverde F.V.L. et al., 2019; Bafort C. et al., 2020; Becker C.M. et al., 2022), однако сведения о послеоперационной частоте наступления беременности при ЭКЯ весьма разнородны и во многом противоречивы (Sindan N. et al., 2021; Şükür Y.E. et al., 2021).

Вместе с тем в настоящий момент отсутствует унифицированная тактика ведения infertility пациенток с ЭКЯ. Так, обновленными рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по диагностике и лечению эндометриоза (ESHRE, 2022) не детерминированы четкие показания к хирургическому лечению, не детализированы необходимость и длительность выжидательной тактики при наличии ЭКЯ, в том числе при их

сочетании с бесплодием (Becker С.М. et al., 2022). Следует отметить, что интраоперационный расчет индекса фертильности, рекомендованный данным руководством для использования в качестве инструмента прогноза наступления беременности, не предусматривает учета состояния овариального резерва, равно как и не позволяет на дооперационном этапе выявить когорту пациенток, которым необходима своевременная маршрутизация в клинику ВРТ, поскольку хирургическое вмешательство может повлечь за собой высокий риск реализации инфертильности или снизить вероятность ее преодоления.

Принимая во внимание высокую распространенность болезни и частоту оперативных вмешательств, часто необоснованных, а также отсутствие на сегодняшний день единого мнения относительно оптимальной тактики ведения пациенток, страдающих ЭЯ, особую актуальность приобретает изучение и научное обоснование различных аспектов персонального прогнозирования риска развития инфертильности при ЭКЯ, а также возможности преодоления бесплодия с целью улучшения клинических исходов у пациенток этой когорты.

Все вышеизложенное определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшить исходы преодоления бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Выявить клиничко – анамнестические факторы риска развития бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников;
2. Установить отличия состояния овариального резерва инфертильных пациенток от фертильных женщин изучаемой когорты;
3. Исследовать влияние эндометриоидных кист яичников на состояние фолликулярного аппарата на основании морфометрического исследования;
4. Определить особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER и PR) в эктопическом эндометрии (биоптаты стенок эндометриоидных кист яичников) у пациенток изучаемой когорты;
5. Сравнить уровень относительной экспрессии в эктопическом эндометрии пациенток изучаемой когорты генов *WNT4*, *TGFBI*, *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *VDR*, *GREB1*, *VEZT*, *HDAC1*, *FNI*;
6. Определить взаимосвязь иммуногистохимических и молекулярно – генетических особенностей эндометриоидных кист яичников с биохимическими, ультразвуковыми и морфологическими маркерами состояния овариального резерва у пациенток изучаемой когорты;
7. Выявить предикторы преодоления бесплодия при эндометриоидных кистах яичников;
8. Разработать и обосновать алгоритм персонализированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними эндометриоидными кистами яичников с учетом прогноза риска формирования бесплодия и успеха его преодоления.

**Научная новизна исследования.** Получены приоритетные данные, расширяющие представления о патогенезе снижения овариального резерва при ЭКЯ и вкладе процессов фиброгенеза в стенке ЭКЯ и прилежащей овариальной ткани в реализацию риска инфертильности.

Дополнены имеющиеся сведения о клинических и анамнестических факторах риска инфертильности при ЭКЯ. Определена роль структурных и функциональных генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и процессами межклеточного взаимодействия, в изменении морфофункционального состояния яичников и последующей реализации риска инфертильности.

Впервые применительно к проблематике диссертации результативно использованы морфометрический метод, методика расчета фолликулярной плотности и определение в стенке ЭКЯ экспрессии генов, регулирующих процессы ЭМП и межклеточного взаимодействия (*WNT4, TGFBI, ESR1, ESR2, PGR, VDR, GREB1, VEZT, HDAC1, FNI*).

Подтверждена научная гипотеза о зависимости возможности преодоления бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, от количественных и качественных характеристик фолликулярного аппарата (фолликулярная плотность, содержание дегенеративных форм фолликулов).

Определены предикторы и разработаны математические модели по прогнозированию риска развития бесплодия при ЭКЯ и успеха его преодоления с учетом персональных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Предложен персонифицированный менеджмент тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Установлены генетические и патоморфологические детерминанты патогенеза бесплодия при ЭКЯ. Доказана их взаимосвязь с биохимическими, ультразвуковыми, а также с морфологическими параметрами оценки овариального резерва. Описаны предполагаемые механизмы снижения овариального резерва у пациенток изучаемой когорты.

Научно обоснован персонифицированный подход к тактике ведения женщин с впервые выявленными односторонними ЭКЯ, предусматривающий их стратификацию на группы риска infertility и вероятности успеха ее преодоления на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов, ультразвуковых, биохимических и гистологических маркеров, характеризующих состояние овариального резерва.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма тактики ведения пациенток с репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ с использованием четырех разработанных прогностических математических моделей.

**Методология и методы исследования.** Настоящее проспективное сравнительное исследование проведено в период 2019–2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (гл. врач – Н.М. Шапкин) и на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 50 им. С.И. Спасокукоцкого ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. А.В. Погонин).

В исследование вошли 100 женщин с лапароскопически и морфологически верифицированным диагнозом ЭКЯ (МКБ-10: N80.1), поступивших в стационары на плановое оперативное лечение и давших информированное добровольное согласие на участие в исследовании и хирургическое вмешательство, включая случаи выявления низкого овариального резерва, на забор биологического материала, изучение клинических и лабораторных показателей, статистическую обработку и публикацию полученных результатов.

Основная группа была сформирована из 60 пациенток, группу сравнения составили 40 женщин. Критериями включения в основную группу явились: репродуктивный возраст от 24 лет до 40 лет; отсутствие наступления беременности в течение 12 и более месяцев регулярной половой жизни без использования методов контрацепции; наличие ЭКЯ в качестве основной причины бесплодия; фертильная сперма партнера. Критериями включения в группу сравнения послужили: репродуктивный возраст от 24 лет до 40 лет; реализованная репродуктивная функция, наличие в анамнезе двух и более своевременных родов в течение последних трех лет; подтвержденный факт овуляции в предыдущих менструальных циклах; фертильная сперма

партнера. Показанием для госпитализации и оперативного лечения пациенток, вошедших в группу сравнения, являлось обнаружение объемного образования более 4 см в диаметре в области придатков матки при плановом ультразвуковом сканировании и/или в ходе обследования по поводу синдрома хронической тазовой боли (ХТБ).

Критериями исключения из исследования служили: гормональная терапия (КОК, прогестины, АГнРГ) менее чем за 3 месяца до оперативного лечения; рецидив ЭКЯ; двусторонняя локализация ЭКЯ; предшествующие операции на придатках матки; трубно-перитонеальное бесплодие (N97.1); миома матки при размере узла более 5 см или приводящая к деформации полости матки, а также субмукозное расположение узла; аденомиоз III-IV стадии (N80.0); опухоли яичников другой этиологии; острые гнойно - воспалительные заболевания любой этиологии и локализации; наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, некомпенсированных эндокринопатий; отказ от участия в настоящем исследовании.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем пациенткам, включенным в исследование, перед оперативным вмешательством проводили комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. При сборе данных анамнеза учитывали: социально-экономический статус, вредные привычки, наличие и характер сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, возраст менархе, регулярность менструаций и длительность менструального цикла, продолжительность и характер менструальных кровотечений, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний и болезней молочных желез. Особое внимание уделяли симптомам, тесно ассоциированным с эндометриозом (межменструальные выделения, дисменорея, диспареуния, дисхезия, тазовая

боль) и анамнезу заболевания [длительность существования ЭКЯ, характер и длительность бесплодия, предшествовавшая обращению в стационар гормональная терапия, циклы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)].

При объективном осмотре оценивали тип телосложения, антропометрические параметры выражали при помощи индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного по формуле Кетле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$ .

Во время специального гинекологического исследования выполняли осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки в зеркалах, бимануальное вагинальное и ректовагинальное исследование.

Данные о концентрации опухоль – ассоциированных маркеров [СА-125, СА-19-9, НЕ-4, альфа-фетопротеин (АФП)] получали путем выкопировки из историй болезни и амбулаторных карт пациенток, проходивших полное клинико-лабораторное обследование на этапе предоперационной подготовки в амбулаторных условиях.

Оценку овуляторной функции пациенткам из группы сравнения выполняли на амбулаторном этапе с помощью коммерческих тест-полосок, идентифицирующих пик лютеинизирующего гормона в моче.

Оценку состояния овариального резерва производили на основании биохимического [уровень антимюллерова гормона (АМГ)] и ультразвуковых [количество антральных фолликулов (КАФ), объем ( $V \text{ см}^3$ ) контрлатерального яичника, рассчитанный по упрощенной формуле эллипса ( $V = W \times L \times T \times 0,532 \text{ (см)}^3$ , где  $W, L, T$  - три размера яичника во взаимоперпендикулярных плоскостях, 0,532 - постоянный коэффициент), объем остаточной овариальной ткани с пораженной стороны по разности  $V \text{ см}^3$  яичника и  $V \text{ см}^3$  самой ЭКЯ] критериев. За снижение овариального резерва принимали значения, установленные Болонскими критериями ESHRE (Ferraretti A.P. et al., 2011) и приказом МЗ РФ от 31.07.2020 г. №803н - АМГ < 1,2 нг/мл и КАФ < 5.

Хирургическое лечение ЭКЯ осуществляли лапароскопическим доступом в первую фазу менструального цикла в соответствии с принципом максимального сохранения яичниковой ткани и овариального резерва. В ходе операции выполняли энуклеацию стенки кисты после опорожнения и промывания ее полости, иссекали и коагулировали очаги эндометриоза и обеспечивали максимально возможное восстановление нормальных анатомических взаимоотношений между органами малого таза путем разделения спаек тупым и острым путем, а также оценивали проходимость маточных труб методом хромосальпингоскопии с использованием контрастного вещества (метиленовый синий 0,25%-й раствор). С целью достижения гемостаза использовали исключительно режим биполярной коагуляции (высокочастотный электрохирургический коагулятор KARL STORZ AUTOCON II 400, мощность 35 - 40 Вт, эффект 3) прецизионно.

Патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования полученных в ходе оперативного лечения фрагментов стенок ЭКЯ, а также морфометрию образцов овариальной ткани при ее выявлении выполняли на базе НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (директор института, зав. лабораторией – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева) и патологоанатомического отделения ГБУЗ города Москвы «ГКБ №31 ДЗМ» (зав. отделением – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева).

После фиксации операционного материала в забуференном нейтральном 10%-ом растворе формалина (рН = 7,2; от 5 до 24 часов) выполняли стандартную гистологическую проводку и

заливку в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 4 мкм изготавливали с помощью ротационных микроскопов Sacura и окрашивали гематоксилином и эозином.

Патоморфологический анализ полученного операционного материала проводили на светооптическом микроскопе «Leica DM4500» (Leica Microsystems, Германия), совмещенном с видеокамерой Leica DFC450HD-C и программным обеспечением Leica Application Suite (LAS, Version 4.9.0). Морфометрическому анализу подвергали образцы с интактной овариальной тканью. В трех полях зрения каждого среза при увеличении  $\times 40$  определяли общее количество фолликулов, а также оценивали качественный состав доступного материала: количество примордиальных, первичных, вторичных, третичных фолликулов, процент дегенеративных форм фолликулов от общего количества. Так как в современной литературе отсутствуют документы, регламентирующие методы определения и нормативные показатели фолликулярной плотности, а также данные о нормальном и сниженном овариальном резерве, основанные на гистологических параметрах, фолликулярную плотность на  $1\text{мм}^2$  рассчитывали по нижеприведенной формуле с учетом того, что суммарное количество полей овариальной ткани различалось у разных женщин:

$N \text{ фолликулов на } 1 \text{ мм}^2 = N \text{ фолликулов} \times 1000000 \text{ (мкм}^2) / N \text{ полей зрения} \times S \text{ одного поля зрения (мкм}^2)$ , где  $N$  – количество,  $S$  – площадь.

Часть гистологических срезов окрашивали по Маллори (смесь кислого фуксина, оранжевого G и анилинового синего) с целью определения процентного отношения толщины фиброза к толщине стенки ЭКЯ. Для этого с помощью программного обеспечения LAS на отсканированных изображениях препаратов в интерактивном режиме измеряли толщину фиброза и толщину стенки ЭКЯ в мкм в трех участках полученных образцов – наибольшем, наименьшем и произвольно выбранном участке с учетом наличия фиброза, после чего вычисляли средние значения каждого показателя. Препараты сканировали цифровым сканером Nikon Super Coolscan 8000 ED в программе управления Nikon Scan 3.1.

С целью ИГХ выполняли предварительную депарафинизацию срезов при помощи органического растворителя ксилола с последующей промывкой в спирте и воде по стандартному протоколу в иммуногистостейнере Ventana BenchMark ULTRA IHC/ISH (Ventana Medical Systems, США) с использованием антител: Ventana CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR) (1E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ПР-А и ПР-В, и Ventana CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ЭР1.

Оценку результатов ИГХ - реакции проводили при помощи микроскопа Leica DMLB (окуляры с увеличением  $\times 10$ ) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Leica Microsystems, Германия) при увеличении  $\times 400$  с исследованием минимум 10 случайно отобранных полей зрения путем подсчета количества окрашенных клеток на 100 клеток эпителия и 1000 клеток цитогенной стромы по формуле Histo-score (HS) от 0 до 300 баллов:

$HS = \sum (P_i \times i)$ , где  $i$  - интенсивность окрашивания со значением 1, 2 или 3 (слабая, умеренная или сильная соответственно),  $P_i$  - процент окрашенных ядер клеток для каждой интенсивности, варьирующий от 0% до 100%.

Для выполнения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) часть полученных фрагментов биоптатов стенки ЭКЯ помещали в стабилизирующий раствор RNAlater (QIAGEN, Нидерланды) и хранили при  $t = -80 \text{ }^\circ\text{C}$ . Образцы подвергали гомогенизации согласно стандартному протоколу. Экстракцию тотальной РНК производили с использованием набора готовых реактивов RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) с матрицы полученной РНК осуществляли с помощью набора



SuperScript™ VILO™ Master Mix (Invitrogen). Выделенные кДНК подвергали ПЦР-РВ с использованием готовой смеси реагентов Absolute Blue QPCR Mix (Thermo Scientific, США) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR Green I. ПЦР-РВ осуществляли с использованием StepOne System (Applied Biosystems, США) и штатного программного обеспечения.

Анализ экспрессии генов производили с помощью метода определения порогового цикла ( $\Delta\Delta C_t$ ) и вычисления относительной экспрессии генов согласно принятому протоколу (Schmittgen T. D., 2008). Нормирование, внутренний контроль и относительный подсчет мРНК выполняли относительно референсного гена «домашнего хозяйства» глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (*GAPDH*).

Подбор и конструирование праймеров осуществляли на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генов в международной базе данных NCBI (Национальный центр биотехнологической информации) с использованием онлайн-блока программного обеспечения Primer-BLAST. Праймеры, которые были использованы, выбирали в наборах для ПЦР-РВ от компании «Синтол». Исследование выполняли в лаборатории молекулярной биологии №9 Лечебно-диагностического центра Московской области (зав. лабораторией – к.м.н. В.П. Мудров).

После оперативного лечения с помощью телефонного анкетирования документировали факт наступления клинической маточной беременности ( $n=32$ ), после чего проводили анализ факторов, определяющих успех преодоления инфертильности. Полученный в результате исследования массив данных лег в основу разработки математических моделей прогнозирования риска развития бесплодия и успеха его преодоления, а также алгоритма персонализированного ведения пациенток с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

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

1. Предикторами риска инфертильности при односторонних ЭКЯ до хирургического лечения ( $p < 0,001$ ) являются уровень АМГ  $< 1,2$  нг/мл, возраст старше 35 лет и ИМТ  $< 20$  кг/м<sup>2</sup>, после оперативного вмешательства – длительность существования кисты более двух лет, наличие хронической тазовой боли, курение и уровень АФП  $> 1,8$  МЕ/мл. При наличии бесплодия предикторами вероятности его преодоления после хирургического лечения ЭКЯ ( $p < 0,001$ ) служат уровень АМГ, количество антральных фолликулов в обоих яичниках, возраст, объем остаточной овариальной ткани со стороны поражения и длительность бесплодия. Патоморфологическое исследование овариальной ткани, непреднамеренно удаленной при цистэктомии, с расчетом фолликулярной плотности и доли дегенеративных форм фолликулов от их общего числа позволяет повысить результативность персонального прогноза успеха преодоления бесплодия (чувствительность – 100%, специфичность – 83,3%).

2. В стенке ЭКЯ у инфертильных пациенток наблюдается более выраженная по сравнению с фертильными женщинами ( $p < 0,05$ ) aberrантная экспрессия рецепторов и генов, участвующих в гормональной регуляции и контроле функциональной и пролиферативной активности ткани яичника (*ER*, *PR*, *ESR2*, *GREB1*, *PGR*, *VDR*), а также структурных и функциональных генов, отвечающих за реализацию процессов эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточные взаимодействия (*WNT4*, *TGFBI*, *FNI*, *VEZT*, *HDAC1*). Указанные изменения значительно повышают риск ремоделирования прилежащей овариальной ткани, снижения фолликулярной плотности и дефектного фолликулогенеза.

3. Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ должна быть основана на научно обоснованной стратегии риска инфертильности у женщин, ранее не планировавших беременность, на прогнозировании вероятности преодоления бесплодия при установленном

диагнозе и своевременной маршрутизации в клиники ВРТ. Для дифференцированного выбора тактики ведения пациенток с учетом персонального риска следует использовать прогностические модели, разработанные на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов, ультразвуковых, биохимических и гистологических маркеров, характеризующих состояние овариального резерва, до- и после хирургического лечения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Для статистической обработки массива данных, полученных в ходе исследования, использовали программное обеспечение StatTech v. 2.6.5 (номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020, разработчик – ООО “Статтех”, Россия), SPSS Statistics v.26 (IBM Analytics, США).

Применяли методы описательной статистики, параметрические (критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ) и непараметрические (критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса) методы анализа количественных данных, анализ номинальных переменных при помощи  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера, расчет отношения шансов (ОШ). С целью выявления взаимосвязи между количественными переменными использовали параметрический и непараметрический методы корреляционного анализа в зависимости от нормальности распределения (коэффициент корреляции  $r_{xy}$  Пирсона или коэффициент ранговой корреляции  $r$  Спирмена). Различия показателей считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Для определения значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. При построении прогностических моделей использовали метод бинарной логистической регрессии, включавший как категориальные, так и количественные переменные, и метод дискриминантного анализа с использованием только количественных переменных.

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН совместно с сотрудниками НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РУДН 27 июня 2022 года, протокол № 18.

Основные положения диссертации обсуждены и одобрены на: XXXIV Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2021); VIII Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022); VIII Ежегодном конгрессе (SEUD) по эндометриозу и заболеваниям матки (Афины, Греция, 2022).

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения гинекологии и репродуктивной хирургии ГБУЗ города Москвы «ГКБ имени Н.Э. Баумана ДЗМ», патологоанатомического отделения «ГКБ №31 ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН.

Автор принимала непосредственное участие в разработке методологии и дизайна исследования, лично курировала 100 пациенток с ЭЯ, проводила УЗИ органов малого таза, участвовала в операциях в качестве хирурга и ассистента. Автором непосредственно выполнен сбор и анализ клинико-лабораторных данных, а также анализ данных, полученных методом ИГХ, ПЦР-РВ и морфометрии, лично произведена статистическая обработка полученных результатов исследования с построением математических моделей прогнозирования риска infertility и возможности ее преодоления, а также осуществлена разработка алгоритма дифференцированного выбора тактики ведения пациенток с односторонними ЭКЯ. Все научные положения, выводы и практические рекомендации также сформулированы автором лично.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 4 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus.

Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений и списка литературы, включающего 168 источников, из них – 22 отечественных, 146 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 29 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных показал, что пациентки с бесплодием были значимо ( $p = 0,035$ ) старше фертильных женщин с ЭКЯ, их средний возраст составил  $35,3 \pm 4,2$  года (95% ДИ: 34,2 – 36,4), в то время как у пациенток группы сравнения он в среднем равнялся  $33,4 \pm 4,7$  годам (95% ДИ: 31,9–34,8). Было установлено, что возраст старше 35 лет увеличивает риск развития бесплодия в 6,19 раза (95% ДИ: 2,42–15,86), что подтверждает точку зрения о несомненном влиянии возрастного фактора на состояние репродуктивной системы (Park S. U. et al., 2021).

Результаты сравнительного анализа частоты курения в группе пациенток с бесплодием (53,3% против 22,5% в группе контроля,  $p = 0,025$ ), а также полученные значения показателя ОШ = 2,82 (95% ДИ: 1,12 – 7,076) определили данную вредную привычку как значимый фактор риска развития инфертильности у пациенток исследуемой когорты, что соотносится с общепризнанной парадигмой негативного влияния курения на состояние репродуктивной системы (Penzias A. et al., 2018; Konstantinidou F.A. et al., 2021).

Несмотря на то, что обе группы были представлены преимущественно пациентками с нормальной массой тела (66,7% и 75%), ИМТ 63% женщин, вошедших в исследование, оказался ниже  $20 \text{ кг/м}^2$ , а случаев ожирения зарегистрировано не было. Это подтверждает существующую парадигму об обратной связи между риском развития эндометриоза и ИМТ (Liu Y., 2017; Pantelis A., 2021; Rowlands I.J. et al., 2022). Дефицит массы тела у инфертильных пациенток встречался в 1,7 раза чаще, чем у фертильных (33,3% против 20,0%,  $p = 0,036$ ), а ИМТ у 60% женщин с нормальной массой тела находился в пределах  $18,5 - 20 \text{ кг/м}^2$ . Кроме того, значение ИМТ ниже  $20 \text{ кг/м}^2$  значимо повышало риск развития бесплодия (ОШ = 3,04; 95% ДИ: 1,307 – 7,07,  $p = 0,012$ ), что согласуется с данными о негативном влиянии низкой массы тела на возможность и длительность наступления зачатия (Adamyan L.V. et al., 2019).

При анализе данных репродуктивного анамнеза установлено, что по паритету беременности и родов, частоте самопроизвольных выкидышей и абортот пациентки основной группы с вторичным бесплодием и женщины группы сравнения не различались ( $p > 0,05$ ). В основной группе зафиксирована более высокая частота встречаемости первичного бесплодия, что согласуется с литературными данными, подтверждающими дебют эндометриоза с характерными для него проявлениями (бесплодие, тазовая боль) уже с раннего репродуктивного возраста (Zondervan K.T. et al., 2018). При этом пациентки с вторичным бесплодием имели большую продолжительность периода отсутствия беременности, нежели при первичном бесплодии ( $Me = 2,0$  лет против  $Me = 4,0$  лет,  $p = 0,004$ ).

При детализации жалоб без достоверных различий в группах на наличие дисменореи указывали 65,0% женщин, на диспареунию – 34,0%. Синдром ХТБ встречался достоверно чаще ( $p = 0,014$ ) в основной группе. Его наличие увеличивало шансы развития инфертильности в 2,79 раза (95% ДИ: 1,215 – 6,389).

В ходе анализа встречаемости гинекологических заболеваний у инфертильных пациенток значительно чаще по сравнению с фертильными женщинами ( $p < 0,05$ ) выявляли аденомиоз I-II стадий (в 4 раза), полипы эндометрия (в 3,6 раза), миому матки малых размеров (в 3 раза) и гиперплазию эндометрия (в 1,6 раза), а также доброкачественные дисплазии молочных желез (в 6 раз). Как известно, НГЭ ассоциирован с aberrантной экспрессией рецепторов к стероидным гормонам с развитием локальной гиперпродукции эстрогенов и резистентности к прогестерону (Оразов М.Р. и соавт, 2020; Chantalat E. et al., 2020). Возможно, различия в частоте пролиферативных заболеваний репродуктивной системы обусловлены более выраженными у пациенток основной группы изменениями рецепторного статуса и стероидогенеза на системном уровне с повышением частот встречаемости этих заболеваний и дальнейшим усугублением риска и снижением показателей фертильности.

При сравнении концентрации опухоль-ассоциированных маркеров значимые различия между группами были получены лишь в отношении АФП. Его значения у обследованных пациенток ( $1,6 \pm 0,7$ ; min – 0,5, max – 4,2 МЕ/мл) не превышали верхней границы нормы, установленной в 7,29 МЕ/мл. По данным Tang T. et al. (2021), этот маркер не является показательным в отношении диагностики эндометриоза, так как его значения были даже ниже, чем у здоровых женщин. Однако следует отметить, что при анализе литературы ни одного исследования, касающегося взаимосвязи АФП и эндометриоз-ассоциированного бесплодия, найдено не было.

Некоторые особенности молекулярного строения и биологических эффектов АФП роднят его с полипептидными факторами роста, включая TGF- $\beta$ 1, участвующими в регуляции пролиферации, дифференцировке и миграции ряда клеток, в том числе фибробластов, синтезирующих коллагеновый матрикс (Moldogazieva N.T., 2007). Полученные в результате исследования более высокие медианные значения АФП у пациенток с бесплодием ( $1,75$  МЕ/мл против  $1,25$  МЕ/мл,  $p < 0,001$ ), возможно, связаны с особенностями процессов фиброгенеза и ремоделирования овариальной ткани, и являются проявлением синергизма действия с TGF- $\beta$ 1.

При оценке биохимических и ультразвуковых показателей состояния овариального резерва было установлено, что, несмотря на сопоставимость сравниваемых групп по диаметру ( $45,0$  мм против  $50,7 \pm 15,8$  мм,  $p = 0,896$ ) и объему ЭКЯ ( $42,0$  мм против  $31,4$  мм,  $p = 0,835$ ), в целом для инфертильных пациенток оказалось характерным снижение овариального резерва. У них были выявлены более низкие ( $p < 0,001$ ) по сравнению с фертильными женщинами концентрации уровня АМГ (Me =  $1,2$  нг/мл;  $Q_1 - Q_3$ :  $1,0 - 1,7$  против Me =  $3,7$  нг/мл;  $Q_1 - Q_3$ :  $3,2 - 4,5$ ). При идентичных показателях КАФ ( $6 \pm 2$  против  $7 \pm 2$ ,  $p = 0,150$ ) и объема контрлатерального яичника ( $9,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup> против  $9,2 - 12,1$  см<sup>3</sup>,  $p = 0,183$ ) отмечено значимое ( $p < 0,001$ ) снижение средних значений КАФ и медианного показателя объема остаточной овариальной ткани пораженного яичника (соответственно в  $2,3$  раза –  $3 \pm 1$  против  $7 \pm 1$ ; и в  $2$  раза –  $8,0$  см<sup>3</sup> против  $16,5$  см<sup>3</sup>).

При исследовании взаимосвязи концентрации АМГ с возрастом достоверной корреляционной взаимосвязи выявлено не было ( $r_{xy} = -0,143$ ;  $p = 0,075$ ), однако отмечено, что в возрастной когорте старше 35 лет средние значения АМГ снижались в 1,4 раза ( $2,67 \pm 1,71$  нг/мл против  $1,98 \pm 1,25$ ,  $p = 0,329$ ), что подтверждает гипотезу о незапрограммированном времени угасания фертильности при ЭКЯ (Park S.U., 2019).

Связанный с эндометриозом фиброз представляет собой сложное явление, основные механизмы которого не до конца изучены. Он постоянно присутствует при всех формах эндометриоза (Viganò P. et al., 2020). Считают, что фиброгенный ответ, запускаемый как в стенке самой кисты, так и в окружающей ее перифокальной ткани, может находить непосредственное

отражение в состоянии овариального резерва за счет ремоделирования ее стромы (Kitajima M. et al., 2011; Zhang Q., 2016). Однако ни одно исследование ранее не смогло объяснить специфический патогенетический механизм, лежащий в основе запуска фиброгенных процессов в окружающей ткани яичников.

В связи с этим основной научной идеей данной работы явилась попытка исследования патогенетических механизмов фиброгенеза при ЭКЯ и определения его вклада в изменение морфофункционального состояния яичников и реализацию инфертильности.

С целью оценки наличия и выраженности фиброгенного ответа в стенке ЭКЯ проводили сравнительный анализ толщины стенок ЭКЯ и толщины имеющегося в них фиброза при окраске по Маллори. Достоверных различий выявлено не было (соответственно  $p = 0,060$  и  $p = 0,121$ ), однако инфертильные пациентки все же имели более высокие значения данных показателей (Тср. - 1436,50 мкм против 804,00 мкм.; Тф. -  $522,00 \pm 229,11$  против  $316,50 \pm 277,43$  мкм.). Процентное отношение толщины фиброза к толщине стенке ЭКЯ у них оказалось значимо выше ( $39,12 \pm 11,52$  против  $27,56 \pm 10,17$ ,  $p = 0,044$ ), что свидетельствует о более выраженном фиброгенном ответе в стенке ЭКЯ (Рисунок 2).

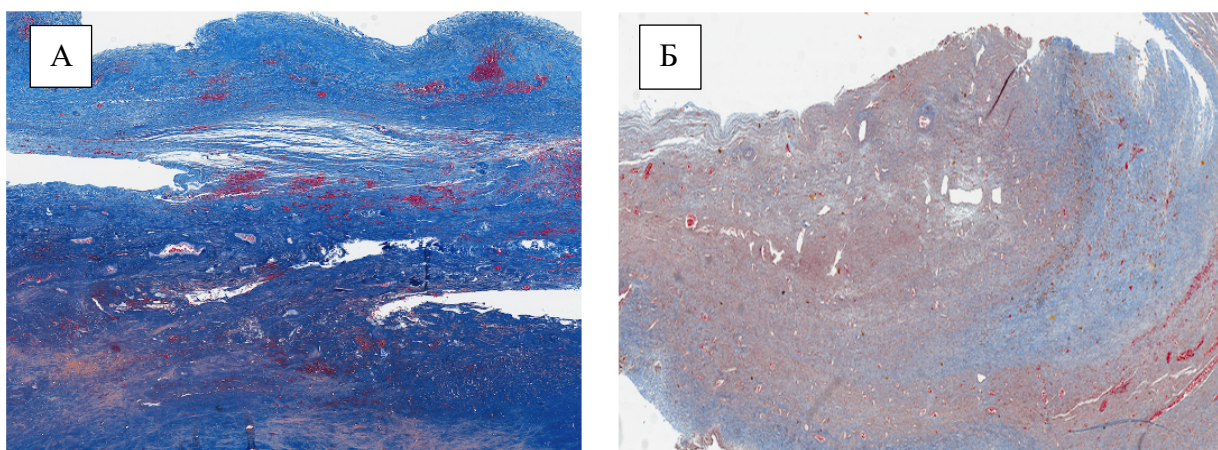


Рисунок 2 – Фрагменты стенок ЭКЯ с признаками фиброза (А – основная группа, Б – группа сравнения). Сканирующая микрофотография. Окраска по Маллори

В ходе исследования не обнаружено корреляционной взаимосвязи между выраженностью фиброгенного ответа в стенке ЭКЯ и такими факторами, как возраст пациенток, диаметр и длительность существования самой ЭКЯ. Ее отсутствие, возможно, связано с тем, что патологический процесс инициируется все-таки молекулярным составом содержимого кисты.

Несмотря на соблюдение во время оперативного лечения всех принципов щадящей хирургии, отмечена все же довольно высокая частота интраоперационной потери овариальной ткани в обеих группах (соответственно 63,3% и 57,5%), которая не зависела от выраженности фиброгенного ответа в стенке ЭКЯ ( $p > 0,05$ ). Данный факт может быть связан с отсутствием «отграниченной» капсулы как таковой, и, возможно, степенью выраженности фиброгенного ответа не только в стенке самой кисты, но и в перифокальной овариальной ткани.

Известно, что у женщин репродуктивного возраста с сохранным овариальным резервом основная доля фолликулярного пула приходится на примордиальные фолликулы (Курило Л.Ф., 2009). Однако в ходе морфометрического анализа была зафиксирована крайне низкая частота встречаемости этой формы фолликулов в тканевых образцах. Кроме того, в обеих сравниваемых группах фолликулярный аппарат был представлен преимущественно первичными (Рисунок 3 А), а не примордиальными фолликулами.



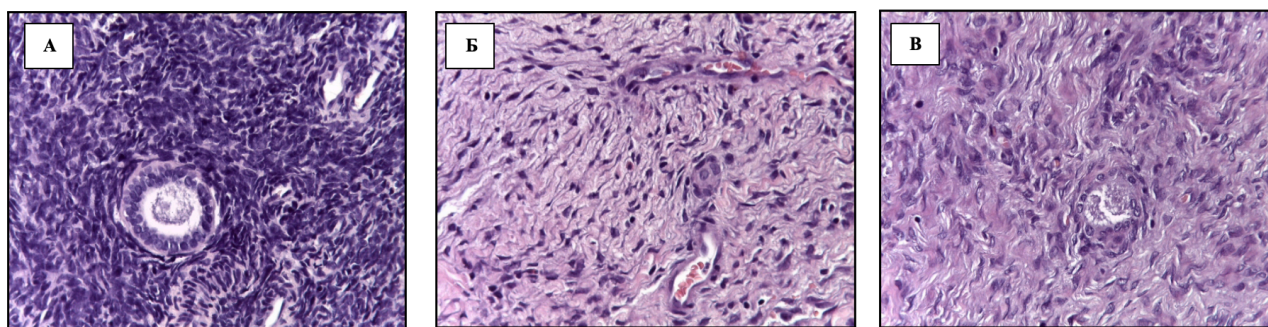


Рисунок 3 – Ткань яичника, примордиальный фолликул (А), примордиальный (Б) и однослойный первичный (В) фолликулы с дистрофическими изменениями.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×40

Средние значения количества выявленных в тканевых образцах первичных фолликулов у пациенток с бесплодием оказались ниже в 1,4 раза ( $7,85 \pm 6,16$  против  $11,29 \pm 13,02$ ,  $p = 0,428$ ), примордиальных – в 3 раза ( $0,4 \pm 0,7$ , против  $1,2 \pm 0,8$ ,  $p = 0,05$ ). Вторичные и третичные фолликулы встречались в образцах редко и в малом количестве. Выявленные особенности фолликулярного аппарата пациенток исследуемой когорты могут быть связаны с истощением резерва «покоящихся» фолликулов вследствие активации процесса их «рекрутирования», что подтверждает точку зрения ряда исследователей (Kitajima M. et al., 2014; Matsuzaki S., 2020).

Токсическое действие ЭКЯ на прилежащую овариальную ткань также было подтверждено наличием исходно дегенеративных форм фолликулов у 43,9% обследованных пациенток, в тканевых образцах которых была обнаружена овариальная ткань с фолликулярным аппаратом, причем значимо чаще ( $p < 0,001$ ) в основной группе, чем у фертильных женщин (64,7% против 13,04%) (Рисунки 3Б, 3В). Доля дегенеративных форм от общего числа фолликулов в исследованных образцах у пациенток с бесплодием была также в 1,4 раза выше, несмотря на отсутствие межгрупповых различий ( $26,80 \pm 9,36\%$  против  $16,75 \pm 6,24$ ,  $p = 0,109$ ).

Исследование фолликулярной плотности ( $\text{мм}^2$ ) в изучаемых образцах ткани выявило значимое ( $p < 0,039$ ) уменьшение данного показателя у пациенток основной группы (практически в 1,7 раза), что свидетельствует о более выраженном снижении в данной когорте оцениваемых гистологических показателей овариального резерва.

Снижение фолликулярной плотности и, следовательно, более низкие уровни АМГ у инфертильных пациенток могли быть обусловлены фиброзирующей деформацией стромы овариальной ткани (Рисунок 4).

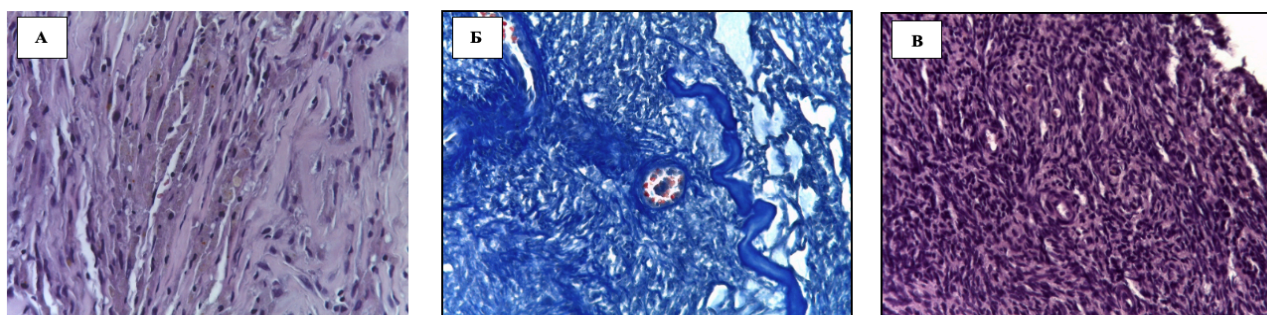


Рисунок 4 – Фиброз стромального компонента субкапсулярной зоны (А) и стромального компонента яичника (Б), фолликулы отсутствуют.

Гиперклеточность стромального компонента яичника (В).

А и В – окраска гематоксилином и эозином, Б – окраска по Маллори. Ув.×40

Среди исследованных фрагментов стенок ЭКЯ с интактной яичниковой тканью ( $n = 61$ ), фиброз овариальной стромы разной степени выраженности был выявлен в 77% наблюдений (Рисунок 4), при этом значимо чаще у инфертильных пациенток, чем у фертильных женщин (соответственно 86,8% против 60,0%,  $p = 0,029$ ).

Проведенный в ходе исследования сравнительный анализ выявил aberrантную экспрессию во фрагментах стенок ЭКЯ мРНК генов, участвующих в непосредственной гормональной регуляции функциональной и пролиферативной активности ткани яичника, более выраженную ( $p < 0,05$ ) у пациенток основной группы в сравнении с группой фертильных женщин: гиперэкспрессия *ESR2* и ассоциированного с эстрогеновым рецептором активирующего фактора транскрипции *GREB1*, а также снижение экспрессии *PGR* и *VDR*. Вместе с тем у инфертильных женщин в стенке ЭКЯ имела место более высокая ( $p < 0,05$ ) экспрессия мРНК в стенке ЭКЯ структурных и функциональных генов, участвующих в реализации процесса ЭМП – главного индуктора фиброгенеза: в сравнении с пациентками с сохраненной фертильностью экспрессия *WNT4* у них оказалась выше в 2,8 раза, экспрессия *TGFBI* – в 1,2 раза, *FNI* – в 1,7 раза, *VEZT* – в 1,3 раза (Таблица 1).

Таблица 1 – Относительная экспрессия генов в стенке ЭКЯ в сравниваемых группах, у.е.

| Ген          | Основная группа (n = 60) |  | Группа сравнения (n = 40) |  |
|--------------|--------------------------|--|---------------------------|--|
|              | М ± SD / Ме              | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | М ± SD / Ме               | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> |
| <i>ESR1</i>  | 2,15 ± 0,15              | 2,08 – 2,32                              | 2,09 ± 0,18               | 1,95 – 2,26                              |
| <i>ESR2</i>  | 3,41 ± 0,21*             | 3,28 – 3,54                              | 2,55 ± 0,46               | 2,22 – 2,89                              |
| <i>PGR</i>   | 2,05 ± 0,21*             | 1,94 – 2,55                              | 3,12 ± 0,37               | 3,02 – 3,53                              |
| <i>VDR</i>   | 1,31 ± 0,15*             | 1,29 – 1,34                              | 1,53 ± 0,16               | 1,36 – 1,70                              |
| <i>GREB1</i> | 3,43 ± 0,23*             | 3,28 – 3,57                              | 2,52 ± 0,39               | 2,24 – 2,80                              |
| <i>WNT4</i>  | 3,43 ± 0,31*             | 3,24 – 3,63                              | 2,39 ± 0,19               | 2,30 – 2,49                              |
| <i>HDAC1</i> | 1,49 ± 0,23*             | 1,35 – 1,64                              | 1,27 ± 0,19               | 1,14 – 1,41                              |
| <i>FNI</i>   | 1,62 ± 0,26*             | 1,46 – 1,79                              | 1,37 ± 0,29               | 1,16 – 1,57                              |
| <i>VEZT</i>  | 2,35 ± 0,23*             | 2,21 – 2,50                              | 1,80 ± 0,39               | 1,52 – 2,08                              |
| <i>TGFBI</i> | 3,54 ± 0,40*             | 3,29 – 3,79                              | 3,10 ± 0,25               | 2,97 – 3,24                              |

Примечание: у.е. – условные единицы; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Проведенный анализ экспрессии ER и PR в железистом и стромальном компартаментах эктопического эндометрия выявил выраженные изменения именно в цитогенной строме, что можно объяснить способностью эндометриоидных стромальных клеток к синтезу всех необходимых для стероидогенеза белков и ферментов (Bulun S.E. et al., 2019).

Значимых различий между сравниваемыми группами в степени экспрессии ER в стенке ЭКЯ выявлено не было, в то время как у пациенток с эндометриоз-ассоциированным



бесплодием экспрессия PR в цитогенной строме (Рисунок 5) оказалась значимо ниже, чем у фертильных женщин ( $18,7 \pm 11,4$  против  $93,3 \pm 59,3$ ,  $p = 0,002$ ).

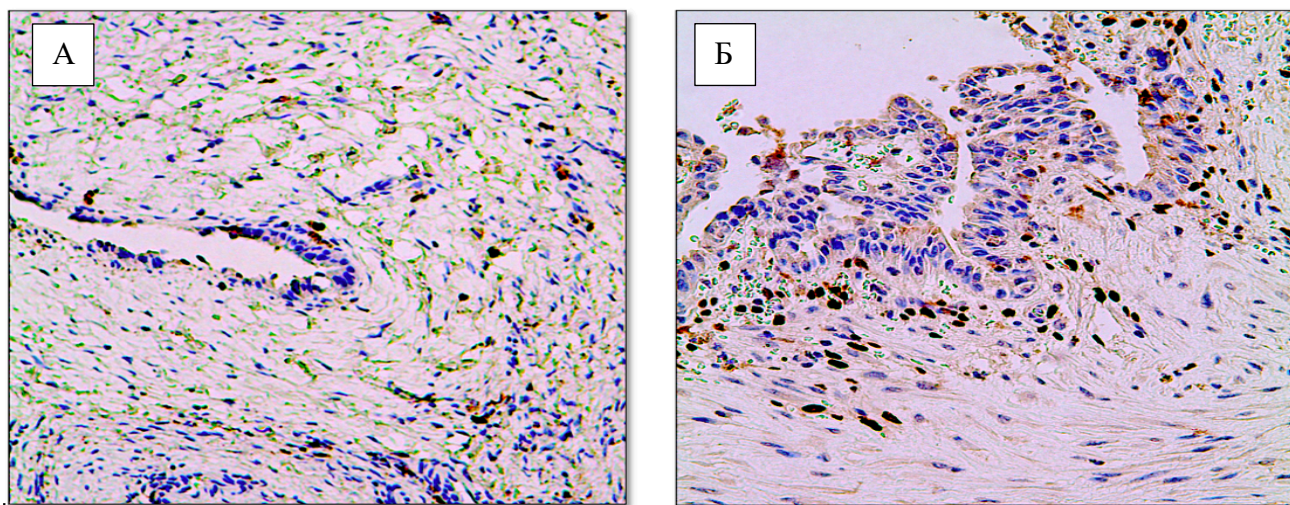


Рисунок 5 – Иммуногистохимическая реакция с антителом к PR, более выраженная в цитогенной строме эктопического эндометрия фертильных пациенток (Б) по сравнению с бесплодными женщинами (А). Ув.×20

Учитывая отсутствие в современной литературе данных, которые могли бы быть приняты за нормативный уровень экспрессии ER и PR в эндометриоидной ткани, была проведена сравнительная оценка соотношения ER/PR в железистом и стромальном компартментах в обеих группах. Преобладание в цитогенной строме экспрессии ER над PR (в основной группе в 5,6 раза, в группе сравнения – в 1,7 раза) укладывается в общеизвестные и закономерные для эктопического эндометрия изменения, способствующие реализации метаболических нарушений с локальной гиперпродукцией эстрогенов и резистентностью к прогестерону (Оразов М.Р. и соавт., 2020; Donnez J., 2021).

Следующим этапом исследования стал результирующий корреляционный анализ, направленный на выявление связей между обнаруженными в ходе исследования значимыми иммуногистохимическими, молекулярно-генетическими особенностями тканевых образцов стенок ЭКЯ и индикаторами состояния овариального резерва с целью расширения представлений о патогенезе редукции фолликулярного пула и возможной реализации инфертильности пациенток с ЭКЯ. В результате было определено 13 значимых связей между исследованными маркерами, что позволило проследить каскадный механизм активации сигнальных путей, реализующих процессы фиброгенеза (Рисунок 6).

Как видно из схемы на Рисунке 6, во главе патогенетической цепи происходящих в стенке ЭКЯ молекулярно-биологических изменений оказался ген *VDR*, спектр биологических функций которого для организма, в том числе для женской репродуктивной системы, является предметом острых научных дискуссий (Абашова Е.И. и соавт., 2018; Keane K.N. et al., 2017; Radzinskiy V.E. et al., 2021). Считается, что каскадный путь витамин D - VDR может приводить как к подавлению, так и к активации транскрипции генов, регулирующих процессы клеточного роста, апоптоза, иммуномодуляции, пролиферации и воспаления (Bikle D.D., 2016) и стероидогенеза (Keane K.N. et al., 2017; Masjedi F. et al., 2020).



| Показатели   |              | Характеристика корреляционной связи |                                |         |
|--------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------|
|              |              | $\rho / r_{xy}$                     | Теснота связи по шкале Чеддока | p       |
| <i>VDR</i>   | <i>ESR2</i>  | -0,481                              | Умеренная                      | 0,024   |
|              | <i>WNT4</i>  | -0,482                              | Умеренная                      | 0,023   |
|              | <i>TGFB1</i> | -0,488                              | Умеренная                      | 0,021   |
|              | PR строма    | 0,460                               | Умеренная                      | 0,031   |
|              | <i>GREB1</i> | -0,487                              | Умеренная                      | 0,021   |
| <i>ESR2</i>  | <i>GREB1</i> | 0,869                               | Высокая                        | < 0,001 |
|              | <i>WNT4</i>  | 0,525                               | Заметная                       | 0,012   |
|              | <i>TGFB1</i> | 0,826                               | Высокая                        | < 0,001 |
|              | PR строма    | -0,570                              | Заметная                       | 0,006   |
| <i>WNT4</i>  | <i>VEZT</i>  | 0,531                               | Заметная                       | 0,011   |
| <i>TGFB1</i> | <i>FN1</i>   | 0,679                               | Заметная                       | <0,001  |
|              | <i>HDAC1</i> | 0,683                               | Заметная                       | < 0,001 |
|              | <i>VEZT</i>  | 0,809                               | Высокая                        | < 0,001 |



Рисунок 6 – Результаты корреляционного анализа (Таблица) и графическое изображение генетических и молекулярно – биологических изменений стенке ЭКЯ

Результаты корреляционного анализа продемонстрировали непосредственное участие данного гена в процессах локальной гормональной регуляции. Снижение уровня мРНК *VDR* сопровождалось повышением экспрессии стероидогенных генов *ESR2* и *GREB1* и подавлением экспрессии PR в строма, а также изменением соотношения ER/PR в стенке ЭКЯ. Вероятно, именно в условиях локального гормонального дисбаланса и индуцированной им провоспалительной среды происходит инициация aberrантной экспрессии структурных и функциональных генов, реализующих процессы ЭМП – *WNT4* и *TGF-β1*, а также *VEZT*, *FN1*, *HDAC-1*, отвечающих за межклеточный контакт и дисбаланс соединительнотканной матрицы. Результатом обусловленных этим генетических и молекулярно – биологических нарушений становится усиленный фиброгенный ответ не только в стенке самой кисты, но и перикапсулярно, с разрастанием волокнистого компонента, что ведет к трудностям во время вылушивания псевдокапсулы и повышает риски интраоперационной потери овариальной ткани.

Выявленные по итогам корреляционного анализа значимые взаимосвязи экспрессии вышеперечисленных генов с ультразвуковыми (КАФ), биохимическими (АМГ) и морфологическими (состояние примордиального пула, фолликулярная плотность, процент дегенеративных форм фолликулов) показателями функциональной активности яичника, а также патоморфологическими изменениями, наблюдаемыми в ее паренхиме (пролиферация клеток фибробластического ряда и разрастание волокнистого компонента), дают основание полагать, что имеющиеся в стенке кисты нарушения рецепторного статуса, а также aberrантная экспрессия генов, участвующих в пролиферативной активности и фиброгенезе, реализуются и в прилежащей овариальной ткани, что приводит к редукции фолликулярного пула и возможной реализации инфертильности (Рисунок 7).

| Показатели                       |       | Характеристика корреляционной связи |                                |         |
|----------------------------------|-------|-------------------------------------|--------------------------------|---------|
|                                  |       | $\rho / r_{xy}$                     | Теснота связи по шкале Челдока | p       |
| Число примордиальных фолликулов  | ESR2  | -0,569                              | Заметная                       | 0,021   |
|                                  | HDAC1 | -0,537                              | Заметная                       | 0,032   |
|                                  | FN1   | -0,771                              | Высокая                        | < 0,001 |
|                                  | TGFB1 | -0,588                              | Заметная                       | 0,017   |
| Фолликулярная плотность          | ESR2  | -0,494                              | Умеренная                      | 0,044   |
|                                  | FN1   | -0,490                              | Умеренная                      | 0,046   |
|                                  | VEZT  | -0,233                              | Слабая                         | 0,368   |
| КАФ                              | ESR2  | -0,633                              | Заметная                       | 0,003   |
|                                  | GREB1 | -0,647                              | Заметная                       | 0,002   |
|                                  | WNT4  | -0,781                              | Высокая                        | < 0,001 |
|                                  | FN1   | -0,454                              | Умеренная                      | 0,045   |
|                                  | VEZT  | -0,576                              | Заметная                       | 0,008   |
| Уровень АМГ                      | TGFB1 | -0,564                              | Заметная                       | 0,010   |
|                                  | ESR2  | -0,551                              | Заметная                       | 0,022   |
|                                  | WNT4  | -0,586                              | Заметная                       | 0,013   |
|                                  | FN1   | -0,596                              | Заметная                       | 0,012   |
| % дегенеративных форм фолликулов | VEZT  | -0,501                              | Заметная                       | 0,040   |
|                                  | ESR2  | 0,632                               | Заметная                       | 0,005   |
|                                  | GREB1 | 0,735                               | Высокая                        | < 0,001 |
|                                  | WNT4  | 0,777                               | Высокая                        | < 0,001 |
|                                  | VEZT  | 0,638                               | Заметная                       | 0,004   |
|                                  | TGFB1 | 0,537                               | Заметная                       | 0,022   |

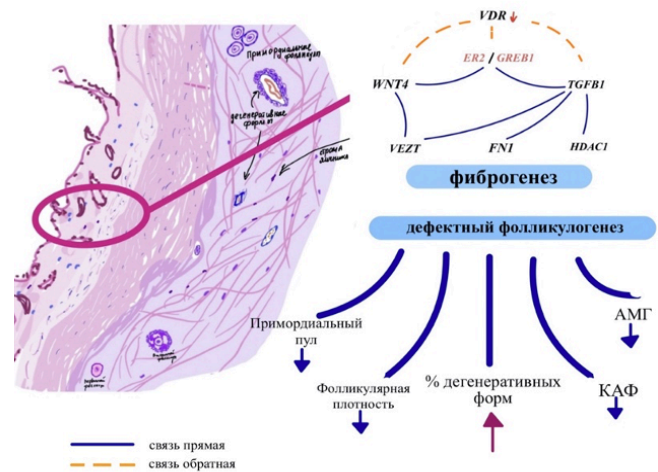


Рисунок 7 – Результаты корреляционного анализа (Таблица) и схематическое изображение механизма снижения овариального резерва на основе выявленных корреляционных взаимосвязей

Следующий этап исследования был посвящен оценке результатов оперативного лечения у инфертильных пациенток (факт наступления клинической беременности) с целью определения возможного вклада выявленных в ходе исследования клиничко-анамнестических, лабораторно-инструментальных факторов, а также морфологического состояния овариальной ткани в преодолении инфертильности. В результате проведенного анализа к достоверным предикторам были отнесены отсутствие факта курения, что повышало шансы преодоления бесплодия в 10 раз (95% ДИ: 1,280 – 78,117,  $p = 0,032$ ) и ИМТ выше 20 кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 10,5; 95% ДИ: 0,36 – 81,056,  $p = 0,030$ ). Полученные данные снова доказывают гипотезу о влиянии курения и ИМТ на репродуктивные возможности (Adamyan L.V. et al., 2019; Konstantinidou F.A. et al., 2021).

Из лабораторных показателей в предикторы вошли уровни АМГ и АФП. Пороговая предоперационная концентрация АМГ в точке cut-off, выше которой прогнозировалось преодоление инфертильности, составила 1,75 нг/мл ( $Se = 91,7\%$ ,  $Sp = 100\%$ ,  $p < 0,001$ ). Этот показатель был значительно выше порогового значения АМГ 1,2 нг/мл, соответствующего снижению овариального резерва согласно критериям ESHRE (Ferraretti A.P. et al., 2011).

С учетом выявленных в результате исследования клиничко – анамнестических факторов, лабораторно-инструментальных данных, а также морфологических особенностей ЭКЯ, с использованием методов бинарной логистической регрессии и дискриминантного анализа были разработаны 4 математические модели по прогнозированию бесплодия и успеха его преодоления, которые в последующем легли в основу алгоритма персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

Модель 1 для прогнозирования вероятности бесплодия при ЭКЯ была создана методом пошагового отбора среди всех выявленных ранее клиничко-анамнестических предикторов, согласно критериям Вальда. Зависимость описана уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,306 + 1,573X_{\text{АМГ}} + 1,974X_{\text{ВЗР}} + 1,549X_{\text{ИМТ}},$$

где P – вероятность развития бесплодия (%),  $X_{\text{АМГ}}$  – уровень АМГ ниже 1,2 нг/мл (0 – нет, 1 – да),  $X_{\text{ВЗР}}$  – возраст старше 35 лет (0 – нет, 1 – да),  $X_{\text{ИМТ}}$  – ИМТ ниже 20 кг/м<sup>2</sup> (0 – нет, 1 – да).

Полученная математическая модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Установлено, что при значении логистической функции  $P \geq 0,566$  прогнозируется высокий риск бесплодия. Чувствительность модели – 94,5%, специфичность – 90,6%, диагностическая эффективность – 92,5%.

Математическая Модель 2 по прогнозированию бесплодия была построена аналогично первой пошаговым отбором по методу Вальда после предварительного исключения возраста и уровня АМГ из предиктивных факторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,736 + 2,598X_{ДСК} + 3,739X_{ХТБ} + 2,643X_{КУР} + 2,776X_{АФП} - 0,380X_V,$$

где  $P$  – вероятность развития бесплодия (%),  $X_{ДСК}$  – длительность существования ЭКЯ более 2-х лет (0 – нет, 1 – да),  $X_{ХТБ}$  – ХТБ (0 – отсутствие, 1 – наличие),  $X_{КУР}$  – курение (0 – отсутствие, 1 – наличие),  $X_{АФП}$  – уровень АФП  $> 1,8$  МЕ/мл (0 – нет, 1 – да),  $X_V$  – объем остаточной овариальной ткани с пораженной стороны (см<sup>3</sup>).

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Высокий риск развития бесплодия прогнозировался при значении логистической функции  $P$  выше или равном 0,787. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 90,2% и 87,5%, диагностическая эффективность – 88,9%.

Математическая Модель 3 была ориентирована на пациенток с ЭКЯ и уже имеющимся бесплодием. Методом дискриминантного анализа была определена вероятность преодоления бесплодия после оперативного лечения ЭКЯ. Пошаговым отбором клинико-anamnestических предикторов, а также ультразвуковых и биохимических индикаторов состояния овариального резерва была получена следующая модель:

$$Y_{БЕР} = -57,567 + 18,024 * X_{АМГ} + 0,697 * X_{КАФ} + 0,035 * X_{ОТЯ} - 1,162 * X_{ВЗР} - 1,845 * X_{ДБ},$$

где  $Y_{БЕР}$  – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наступления беременности,  $X_{АМГ}$  – уровень АМГ (нг/мл),  $X_{КАФ}$  – общее количество антральных фолликулов в яичниках,  $X_{ВЗР}$  – возраст (полных лет),  $X_{ОТЯ}$  – объем остаточной овариальной ткани со стороны поражения (см<sup>3</sup>),  $X_{ДБ}$  – длительность бесплодия (полных лет).

Модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). При значении функции, превышающем -3,073, пациентку относили к группе с высокой вероятностью наступления беременности, при менее -3,073 – к группе с низкой вероятностью. Чувствительность модели составила 100%, специфичность – 82,3%, диагностическая эффективность – 91,2%.

Математическая Модель 4 была предназначена для прогнозирования успеха преодоления бесплодия на основании патоморфологических особенностей операционного материала. В нее вошли качественные и количественные характеристики непреднамеренно удаленной овариальной ткани:

$$Y_{БЕР} = -5,45 + 0,772 * X_{ФП} - 0,083 * X_{ДФ},$$

где  $Y_{БЕР}$  – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наступления беременности,  $X_{ФП}$  – фолликулярная плотность (мм<sup>2</sup>),  $X_{ДФ}$  – процент дегенеративных форм фолликулов от общего числа.

Модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). При значении функции, превышающем -0,349, пациентку следовало относить к группе с высокой вероятностью наступления беременности, при менее -0,349 – к группе с низкой вероятностью. Чувствительность модели составила 100,0%, специфичность – 83,3%, диагностическая эффективность – 91,7%.

Разработанные математические модели легли в основу создания алгоритма ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ (Рисунок 8).

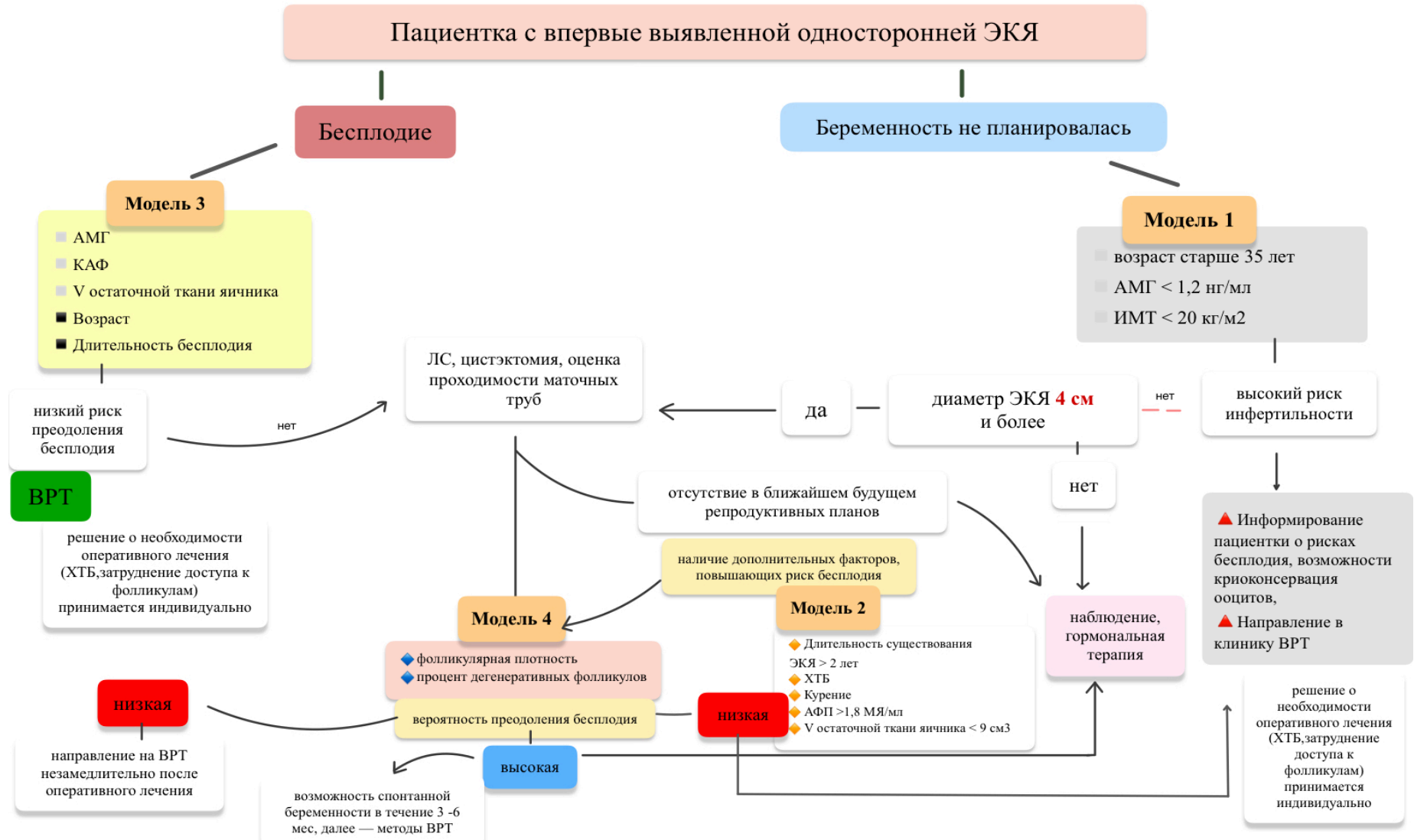


Рисунок 8 – Алгоритм персонализированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними эндометриоидными кистами яичников

Несмотря на установленную в ходе исследования значимую корреляционную взаимосвязь с показателями морфофункционального состояния яичников (АМГ, КАФ, фолликулярная плотность и процентное содержание дегенеративных форм фолликулов), генетические маркеры в предложенный алгоритм не были включены в связи с трудоемкостью определения их экспрессии в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз продолжает оставаться одной из самых частых причин женского бесплодия. "Проблему внутри проблемы" представляют ЭКЯ, которые преимущественно затрагивают пациенток фертильного возраста, зачастую не успевших реализовать свои репродуктивные планы. Принимая во внимание высокую распространенность болезни и частоту оперативных вмешательств, порой необоснованных, а также отсутствие на сегодняшний день единого мнения относительно оптимальной тактики ведения пациенток, страдающих ЭЯ, приоритетом является разработка технологий персонального прогнозирования риска развития инфертильности при ЭКЯ, а также возможности преодоления бесплодия с целью улучшения клинических исходов у пациенток этой когорты.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Клинико - анамнестическими факторами риска развития бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, являются: возраст старше 35 лет (ОШ = 6,19; 95% ДИ: 2,42–15,86); длительность существования эндометриоза яичников более двух лет (ОШ = 2,64; 95% ДИ: 1,09–6,35); курение (ОШ = 2,82; 95% ДИ: 1,12 – 7,08); ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 3,04; 95% ДИ: 1,31 – 7,07); синдром хронической тазовой боли (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,21–6,39); доброкачественные дисплазии молочных желез (ОШ = 10,79; 95% ДИ: 2,99 – 38,86); миома матки (ОШ = 6,43; 95% ДИ: 2,53 – 16,36); аденомиоз (ОШ = 6,0; 95% ДИ: 1,89 – 19,04); полипы (ОШ = 4,49; 95% ДИ: 1,21 – 16,59) и гиперплазия эндометрия (ОШ=3,27; 95% ДИ: 1,01 – 10,66), а также уровень АФП более 1,8 МЕ/мл (ОШ = 4,53; 95% ДИ: 1,79–11,49).

2. У пациенток с ЭКЯ и бесплодием значения биохимических и ультразвуковых маркеров овариального резерва в сравнении с фертильными женщинами в целом значимо ниже ( $p < 0,001$ ): медианный показатель АМГ – в 3 раза (1,2 нг/мл против 3,7 нг/мл), средние значения КАФ – в 2,3 раза ( $3 \pm 1$  против  $7 \pm 1$ ), медианный показатель объема остаточной овариальной ткани пораженного яичника – в 2 раза (8,0 см<sup>3</sup> против 16,5 см<sup>3</sup>), несмотря на сопоставимость групп по диаметру и объему кистозного образования. Уровень АМГ менее 1,2 нг/мл имеет каждая третья (33,3%) среди инфертильных пациенток с ЭКЯ (против 5,0% у фертильных).

3. Фолликулярный аппарат пациенток с ЭКЯ характеризуется преобладанием в нем первичных фолликулов и редукцией примордиального пула. У инфертильных пациенток с ЭКЯ по сравнению с фертильными женщинами чаще наблюдается фиброз овариальной стромы (86,8% против 60,0%,  $p = 0,029$ ), значимо чаще (64,7% против 13,04%,  $p < 0,001$ ) и в большем количестве ( $26,80 \pm 9,36\%$  против  $16,75 \pm 6,24\%$  от общего числа фолликулов,  $p = 0,109$ ) встречаются дегенеративные формы фолликулов в тканевых образцах и отмечается достоверно более низкая фолликулярная плотность:  $7,94 \pm 5,07$  против  $13,36 \pm 5,44$  на мм<sup>2</sup>,  $p = 0,039$ .

4. Выраженные изменения рецепции к стероидным гормонам с преобладанием экспрессии ER над PR наблюдаются именно в стромальном компартменте эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ. При этом соотношение ER/PR у женщин с бесплодием в 5,6 раза выше такового у фертильных пациенток ( $p < 0,001$ ).

5. В тканевых фрагментах стенок ЭКЯ пациенток с бесплодием выявлена достоверно более выраженная ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой фертильных женщин aberrантная экспрессия генов, участвующих в гормональной регуляции и контроле функциональной и пролиферативной активности ткани яичника: повышение экспрессии мРНК *ESR2* ( $3,41 \pm 0,21$  у.е. против  $2,55 \pm 0,46$  у.е.) и *GREB1* ( $3,43 \pm 0,23$  у.е. против  $2,52 \pm 0,39$  у.е.) со снижением мРНК *PGR* ( $2,05 \pm 0,213$  у.е. против  $3,12 \pm 0,37$  у.е.) и *VDR* ( $1,31 \pm 0,15$  у.е. против  $1,53 \pm 0,16$  у.е.), а также структурных и функциональных генов, реализующих процессы эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточного взаимодействия - *WNT4* ( $3,43 \pm 0,31$  у.е. против  $2,39 \pm 0,19$  у.е.), *TGFBI* ( $3,54 \pm 0,40$  у.е. против  $3,10 \pm 0,25$  у.е.), *FNI* ( $1,62$  у.е.  $\pm 0,26$  у.е. против  $1,37 \pm 0,29$  у.е.), *VEZT* ( $2,35 \pm 0,23$  у.е. против  $1,80 \pm 0,39$  у.е.), *HDAC1* ( $1,49 \pm 0,23$  у.е. против  $1,27 \pm 0,19$  у.е.).

6. Тесная взаимосвязь экспрессии исследованных генетических маркеров и рецепторов стероидных гормонов ( $\rho/\gamma_{xy} > 0,3$ ,  $p < 0,05$ ) в стенке ЭКЯ отражает патогенетическое единство ее изменений, которое реализуется в локальном гормональном дисбалансе с дальнейшей активацией сигнальных путей эпителиально-мезенхимального перехода и усилением фиброгенеза как в стенке ЭКЯ, так и в непосредственно прилежащей овариальной ткани, что, в свою очередь, негативно отражается на морфофункциональном состоянии яичника (уровни АМГ, КАФ, фолликулярная плотность, процент дегенеративных форм фолликулов).

7. Предикторами преодоления бесплодия при ЭКЯ являются: отсутствие курения (ОШ = 10,0; 95% ДИ: 1,280 – 78,117,  $p = 0,032$ ) и ИМТ  $> 20$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 10,5; 95% ДИ: 0,36 – 81,056,  $p = 0,030$ ). Отношение толщины фиброза к стенке ЭКЯ  $\leq 34\%$  (Se = 83,3%, Sp = 100%,  $p < 0,001$ ), фолликулярная плотность  $\geq 8,0$  на мм<sup>2</sup> (Se = 100%, Sp = 100%,  $p < 0,001$ ), наличие дегенеративных форм фолликулов из общего числа не более 19,0% (Se = 100%, Sp = 88,9%,  $p = 0,002$ ) также позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать преодоление бесплодия после оперативного лечения.

8. Алгоритм дифференцированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными ЭКЯ должен включать их стратификацию в зависимости от риска инфертильности, если беременность ранее не планировалась (Модель 1), и вероятности успеха преодоления бесплодия при наличии установленного диагноза (Модель 3). Пациентки группы «высокого» риска должны своевременно быть маршрутизированы в клинику ВРТ, не подвергаясь хирургическому вмешательству, которое по показаниям может выполняться женщинам из группы «низкого» риска. Морфометрическое исследование (оценка фолликулярной плотности, определение процента дегенеративных форм фолликулов) способствует персонификации прогноза у инфертильных пациенток (Модель 4) и, при наличии дополнительных факторов, повышающих риск бесплодия, у пациенток, перенесших оперативное вмешательство (Модель 2).

Полученные результаты дают возможность сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. С целью улучшения клинических исходов лечения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными ЭКЯ рекомендуется использовать предложенный алгоритм.

2. Целесообразность хирургического лечения при наличии или отсутствии бесплодия должна определяться рисками инфертильности или успехом ее преодоления, рассчитанными на основании клинико-anamnestических факторов и показателей овариального резерва.

3. Пациентки, вошедшие в группу высокого риска инфертильности или неудачи ее преодоления, должны быть немедленно проинформированы о возможном негативном влиянии оперативного лечения ЭКЯ на состояние овариального резерва и направлены в клинику ВРТ с

целью лечения бесплодия при его наличии либо планирования беременности в ближайшем времени/сохранения генетического материала в зависимости от репродуктивных планов.

4. У данной когорты пациенток решение о необходимости хирургического лечения (наличие ХТБ, онкологические риски либо затруднение доступа к фолликулам) должно приниматься в индивидуальном порядке.

5. Пациенткам, изначально не вошедшим в группу высокого риска по инфертильности (диаметр ЭКЯ  $\geq 4$  см) или же неудаче его преодоления, рекомендуется лапароскопическая цистэктомия.

6. Определение качественных и количественных характеристик фолликулярного аппарата в гистологическом материале целесообразно, если хирургическое вмешательство проводилось по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия либо при наличии дополнительных факторов, негативно сказывающихся на состоянии овариального резерва при отсутствии инфертильности (длительность существования ЭКЯ более двух лет, наличие хронической тазовой боли, курение и уровень АФП  $> 1,8$  МЕ/мл).

7. При выявлении патоморфологических особенностей овариальной ткани, ассоциированных с высокой вероятностью преодоления инфертильности, возможна выжидательная тактика в течение 3 - 6 месяцев при наличии бесплодия, либо наблюдение на фоне гормональной терапии при отсутствии у пациентки в ближайшем будущем репродуктивных планов.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пролонгированный режим контрацепции у молодых женщин – новый инструмент клинициста / М.Б. Хамошина, И.А. Чакчурина, Е.М. Дмитриева, М.З. [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т.7. – №3(25). – С. 102-106. **(перечень РУДН)**

2. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева [и соавт.] // Трудный пациент. – 2020. – Т.18. – № 1-2. С. 23-32. **(перечень РУДН)**

3. Endometriosis - associated infertility: options of combined therapy / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, M.B. Khamoshina [et al.] // Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). – 2020. – Vol. 19. – № 2. – P. 27–34. **(МЦБ)**

4. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI века / С.В. Волкова, М.З. Абитова, Л.М. Михалева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т.8. – №3(29). – С. 110-114. **(перечень РУДН)**

5. Эндометриоз яичников - прогнозирование рецидивов: современная парадигма / М.З. Абитова, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т.8. – №3(29). – С. 115-120. **(перечень РУДН)**

6. Chronic endometritis in women with endometriosis-associated infertility / M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, S.V. Volkova [et al.] // Gynecology. 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 15–20. **(МЦБ)**

7. Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem / M.R. Orazov, M.B. Khamoshina, M.Z. Abitova [et al.] // Gynecology. – 2020. – Т.22. – № 5. – P. 44-49. **(МЦБ)**

8. Психоэмоциональное здоровье и качество жизни пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Э.И. Бабаева, А.О. Духин, М.З. Абитова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. С. 62–66. **(перечень РУДН)**

9. Хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза как фактор риска снижения репродуктивного потенциала молодых женщин (по материалам гинекологического стационара) / М.Б. Хамошина, М.З. Абитова, М.Р. Оразов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. С. 55-60. **(перечень РУДН)**

10. Infertility associated with ovarian endometriosis: a modern view to the problem / М.В. Khamoshina, М.Р. Orazov, М.З. Abitova [et al.] // Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). – 2021. – Т.20. – № 1. – Р. 98–104. **(МЦБ)**

11. Хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза как фактор риска снижения репродуктивного потенциала молодых женщин / М.Б. Хамошина, М.З. Абитова, Исмаилзаде С.Я. [и соавт.] // Конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний»: матер. – Москва. – 2021. – С. 11-12.

12. Генетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / М.З. Абитова, М.Б. Хамошина, Л.М. Михалева [и соавт.] // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тез. VIII Общеросс. конференц-марафона – Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 4.

13. Genetic aspects of endometriosis-associated infertility / М.З. Abitova, М.В. Khamoshina, Л.М. Mikhaleva // E-Poster to the 8TH congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders. Greece, Athens. – 2022. – URL: <https://seud.org/genetic-aspects-of-endometriosis-associated-infertility>



## **КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ**

Абитова Марианна Заурбиевна  
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено выявлению клиничко-патогенетических детерминант инфертильности, обусловленной эндометриозом яичников. Дополнены имеющиеся сведения о клинических и анамнестических факторах риска инфертильности при эндометриоидных кистах яичников (ЭКЯ). Получены приоритетные данные об иммуногистохимических и молекулярно – генетических особенностях стенок ЭКЯ, расширяющие представления о патогенезе снижения овариального резерва. Показано, что абберрантная экспрессия рецепторов (ER, PR) и генов, участвующих в гормональной регуляции, контроле функциональной и пролиферативной активности ткани яичника (*ESR2, GREB1, PGR, VDR*), а также структурных и функциональных генов, отвечающих за реализацию процессов эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточные взаимодействия (*WNT4, TGFBI, FNI, VEZT, HDAC1*) приводят к запуску механизмов пролиферации и фиброгенеза, что значительно повышает риск ремоделирования прилежащей овариальной ткани с изменением качественных и количественных характеристик фолликулярного аппарата и реализации инфертильности. Определены предикторы и разработаны 4 математические модели по прогнозированию риска инфертильности при ЭКЯ и успеха ее преодоления с учетом персональных клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный персонифицированный менеджмент тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

## **CLINICAL AND PATHOGENETIC DETERMINANTS OF OVARIAN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY**

Abitova Marianna Zaurbievna  
(RUSSIA)

The dissertation research is devoted to the identification of clinical and pathogenetic determinants of ovarian endometriosis (OE) caused infertility. It has been obtained priority data about clinical and anamnestic risk factors associated of infertility caused by endometrioid ovarian cysts. It has been shown that aberrant expression of receptors (ER, PR) and genes involved in hormonal regulation, control of functional and proliferative activity of ovarian tissue (*ESR2, GREB1, PGR, VDR*), as well as structural and functional genes responsible for the implementation of epithelial-mesenchymal transition processes and intercellular interactions (*WNT4, TGFBI, FNI, VEZT, HDAC1*) lead to the launch of the mechanisms of proliferation and fibrogenesis, which significantly increases the risk of remodeling of the adjacent ovarian tissue with a change in the qualitative and quantitative characteristics of the follicular apparatus and the realization of infertility. 4 mathematical models have been developed for predicting OE caused infertility risk and the success of it's overcoming, taking into account personal clinical, anamnestic, laboratory and instrumental data, as well as OE pathomorphological features. Practical healthcare is offered a scientifically based personalized management of tactics for managing patients of reproductive age with newly identified unilateral endometrioid ovarian cysts.