

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт морфологии человека»

*На правах рукописи*

**ПАЦАП**

**Ольга Игоревна**

**Клинико-морфологические особенности  
и диагностические маркеры неопластической трансформации  
доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника**

14.03.02 – Патологическая анатомия

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Диссертация**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

проф., д.м.н. Михалева Людмила Михайловна

проф., д.м.н. Давыдов Александр Ильгизирович

Москва, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4</b>
<b>1</b>	<b>Глава 1. Клинические, эпидемиологические и патоморфологические аспекты неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника. Обзор литературы</b>	<b>16</b>
1.1	Характеристика патогенетических механизмов формирования доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника	16
1.1.1	Факторы развития	17
1.1.2	Биомаркеры, ассоциированные с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника	22
1.1.2.1	Биомаркеры гликозилирования	24
1.1.2.2	Биомаркеры воспаления	25
1.1.3	Факторы, ассоциированные с менструальным циклом	26
1.1.4	Генетические изменения, ассоциированные с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника	27
1.1.4.1	Мутации гена <i>KRAS</i>	28
1.1.4.2	Мутации гена <i>ARID1A</i>	29
1.1.4.3	PI3K/AKT патогенетический путь	31
1.2	Атипичный эндометриоз. Клинико-морфологическая характеристика	32
1.3	Эндометриоз-ассоциированные карциномы яичника	33
1.4	Современные методы диагностики и принципы лечения доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника	37
1.4.1	Терапевтические методы	39
1.4.2	Хирургические методы	42
	<b>Глава 2. Материал и методы исследования</b>	<b>45</b>
2.1	Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование	46
2.2	Методы исследования	47
2.2.1	Гистологический и иммуногистохимический методы	47
2.2.2	Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров	49
2.2.3	Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме реального времени	49
2.2.4	Цитологический метод	50
2.2.5	Статистическая обработка данных	50
	<b>Глава 3. Результаты собственного исследования</b>	<b>52</b>
3.1	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе I (подгруппа 1-1) (СА 125 = 0-35 МЕ/мл)	52
3.2	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника в группе I (подгруппа 1-1)	53
3.3	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе I (подгруппа 1-2)	62
3.4	Цитологическая характеристика доброкачественных эндометриоидных	63

	кистозных образований яичника в группе I (подгруппа 1-2)	
3.5	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в подгруппе II (СА 125 = 36-60 МЕ/мл)	64
3.6	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника в подгруппе II	66
3.7	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в подгруппе III (СА 125 = 61-90 МЕ/мл)	75
3.8	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника в подгруппе III	76
3.9	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в подгруппе IV (СА 125 = 91-301 МЕ/мл)	85
3.10	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника в подгруппе IV	86
3.11	Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе V (опухоли)	95
3.12	Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоидных кистозных образований яичника в группе V (опухоли)	96
	<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов</b>	105
	<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>121</b>
	Практические рекомендации	123
	<b>Список сокращений</b>	<b>124</b>
	<b>Список литературы</b>	<b>125</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Эндометриоз является актуальной медико-социальной проблемой. Основными жалобами, с которыми женщины обращаются за медицинской помощью при эндометриозе, являются тазовые боли [143,148,170,172]. Боль, связанная с этим патологическим процессом, отрицательно влияет на социальную и жизненную активность, понижает либидо, приводит к снижению качества жизни, депрессивным и тревожным состояниям [80,114,144,150,181,189,190]. В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки. По данным разных авторов частота заболеваемости эндометриозом у женщин репродуктивного возраста составляет до 50%, и он является одной из частых причин нарушений репродуктивной функции, вплоть до развития бесплодия, синдрома хронических тазовых болей [26,115]. Эндометриоз диагностируют у 80% женщин, страдающими хроническими тазовыми болями и у 50% - с разными формами бесплодия [5,27,29,179]. Данное заболевание является вторым по частоте развития бесплодия у женщин после воспалительных процессов половых органов, составляя 37-50% таких наблюдений. Эндометриоз относится к эстроген-зависимым гинекологическим заболеваниям: он редко встречается до менархе и после постменопаузы, отмечаются его стабилизация или регресс во время беременности или при медикаментозной аменорее [76,77,177]. Наряду с классическими представлениями о роли эстрогенов, установлено большое значение пара- и аутокринных механизмов его развития [5,24,53,54,123,174].

Эндометриоз характеризуется присутствием эктопированной ткани, напоминающей эндометрий, с эндометриоидными железами и стромой. Эндометрий у женщин, страдающих эндометриозом, может быть патологически изменен по сравнению с эндометрием здоровых женщин [136]. Такой эндометрий может обладать способностью самозащиты от разрушающего воздействия

иммунной системы посредством экспрессии специфических антигенов с накоплением различных популяций иммунных клеток и через синтез и секрецию иммуносупрессивных факторов [14,15,260]. Было описано несколько характерных признаков эндометрия у женщин с эндометриозом: продукция собственных эстрогенов в большом количестве, способность к имплантации в брюшину, тенденция к пролиферации и инвазии в окружающие ткани, агрессивность по отношению к брюшине, самозащита от физиологического апоптоза, патологическая экспрессия тепловых шоковых белков, выраженный ангиогенез [191,270,283,288,304].

Морфологическая классификация новообразований яичника Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) основана на гистогенетическом принципе и включает эпителиальные, герминогенные и мезенхимальные новообразования. Известно, что эпителиальные новообразования составляют подавляющее большинство, при этом было отмечено, что эндометриоидные и светлоклеточные опухоли яичников были тесно связаны с эндометриозом.

Атипическая форма эндометриоза характеризуется клеточной атипией и избыточной пролиферацией, однако часто на основании только морфологического исследования установить диагноз атипического эндометриоза представляется достаточно сложным. Важное значение в развитии эндометриоза имеют эпигенетические факторы (уровень метилирования ДНК, модификации гистоновых белков, микро-РНК) [90,91,223]. В 2018 г. впервые было выявлено присутствие классических мутаций в онкогенах при эндометриозе яичников, более того, сочетание мутаций генов *KRAS* и *ARID1A* впервые были идентифицированы у некоторых пациентов, что привело к выводу, что эндометриоз является предраковым заболеванием [223]. При эндометриозе активация пути PI3K/AKT приводит к изменениям в семействе белков FOXO1, влияющих через белок, связывающий инсулиноподобный ростовой фактор 1 (IGFBP1), на развитие резистентности к прогестерону. В эктопированных атипических очагах эндометрия отмечается высокий уровень белка AKT и ядерных белков FOXO1 и IGFBP1. Эти данные могут свидетельствовать о том, что PI3K/AKT путь участвует в процессах

формирования гормонорезистентности эндометриоза, при эндометриоз-ассоциированном раке яичников эта активирующая мутация определяется более чем в 40 % наблюдений. Были секвенированы экзоны 9 и 20 гена *PIK3CA* в 23 образцах светлоклеточного рака яичников и нашли в 43 % образцов активирующую мутацию – H1047R. Эта же мутация была выявлена при атипичном эндометриозе в 90 % наблюдений. В связи с этим было сделано предположение, что такие мутации возникают достаточно рано и при распространенных, инфильтративных формах эндометриоза целесообразно проведение такого анализа с целью онкологической профилактики [273].

Злокачественная трансформация эндометриоза – редкое явление, которое происходит примерно в 0.7-2.5% случаев и, когда возникает, обычно вовлекает яичники. Было описано, что у женщин с эндометриозом риск возникновения эндометриоидных и светлоклеточных опухолей яичника в 2-3 раза выше [20,89,217]. Морфологические исследования выявили непрерывный процесс, состоящий из последовательных этапов изменения нормального эпителия эндометриоидной кисты в атипичный эндометриоз и, впоследствии, в инвазивную карциному [234,265,268]. Кроме того, в эндометриоидной аденокарциноме яичника были обнаружены мутации генов *CTNNB1* в 16-53.3%, *PTEN* в 14-20% и *ARID1A* в 30-55% случаев. В светлоклеточной карциноме яичника обнаружены мутации генов *PIK3CA* в 20-40% и *ARID1A* в 15-75% случаев. В то время как эстрогеновые и прогестероновые рецепторы практически всегда отсутствуют [116]. Атипичный эндометриоз и эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника разделяют молекулярные повреждения, такие как мутации генов *PTEN*, *ARID1A* и апрегуляцию HNF-1b. Потеря экспрессии белка BAF250a предполагает наличие мутации гена *ARID1A* и является полезным ранним маркером малигнизации эндометриоза [270].

Лапароскопия является "золотым стандартом" для диагностики эндометриоза и использование неинвазивных методов может быть применено только в исследовательских целях [17,123,317]. Тем не менее, было показано, что существует значительная корреляция СА 125 и СА 19-9 с

дегидроэпиандростероном- DHEA-S ( $R=0.52$  соотв.  $R=0.49$ ). Этот результат отражает впервые описанное документированное андроген-зависимое повышение уровней СА 125 и СА 19-9 как значимого маркера эндометриальной патологии с возможностью использования этого явления в клинической практике для установления своевременного диагноза [260].

Нарушение гликозилирования, как один из маркеров онкологического заболевания, приводит к продукции опухоль-ассоциированных гликанов и гликопротеинов. Эти молекулы последовательно секретируются или выбрасываются вместе с мембраной в кровоток и таким образом служат как опухолевые маркеры. Повышение гликозилирования в опухолевых клетках запускается посредством чрезмерной экспрессии гликопротеинов, которые содержат определенные специфические гликаны, увеличением или снижением доноров нуклеотидных сахаров и нарушенной экспрессией гликозилтрансферазы и гликозидазных ферментов. Маркеры гликозилирования, применяемые для детекции и мониторинга опухолей, включают СА 125, СА 19-9, СЕА, PSA и AFP.

СА 125 является антигенно детерминированным высокомолекулярным гликопротеидом, экспрессируется амниотическим и целомическим эпителием во время развития плода. У взрослых он обнаруживается в структурах, произошедших из целомического эпителия (мезотелиальные клетки плевры, перикарда и брюшины) в трубном, эндометриальном и эндоцервикальном эпителии. Уровень в сыворотке 35 МЕ/мл, выявляемый у 1% здоровых доноров-женщин, расценивается как верхняя граница нормы в клинической практике. В целом, примерно у 85% пациенток с эпителиальными опухолями яичника уровень СА 125 выше 35 МЕ/мл. Уровни СА 125 выше 35 Е/мл были обнаружены у 50% пациентов со стадией I и у более чем 90% женщин с продвинутыми стадиями [53,258,263,295]. СА 125 менее часто повышается при муцинозных, светлоклеточных и пограничных опухолях, чем при серозных. Повышение сывороточного СА 125 может быть также связано с другими злокачественными новообразованиями (поджелудочная железа, молочная железа, толстая кишка,

легкое) и доброкачественными и физиологическими состояниями, включая беременность, эндометриоз и менструацию [53,116,295].

При исследовании СА 125 как маркера эндометриоза многие авторы склоняются к идее, что уровень СА 125  $\geq 30$  МЕ/мл является показателем эндометриоза с высокой точностью только у женщин с симптомами боли и бесплодия. СА 125 должен рассматриваться как дискриминационный тест при подозрении на эндометриоз, при этом уровень СА 125  $< 30$  МЕ/мл тем не менее, не может достоверно выявить эндометриоз [116,175,219,295]. Такие данные свидетельствуют о том, что эндометриоз является гетерогенным заболеванием, либо заболеванием с прогрессивным течением, что требует дополнительных исследований в области его биологии и механизмов развития. Так, одни авторы выявили снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону ингибиторов апоптоза и повышение - факторов роста, маркеров пролиферации, инвазивного роста, адгезии и ангиогенеза в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим, а также в эутопическом эндометрии у больных эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [136,223]. Эндометриоз подразделяют на аденомиоз (эндометриоз тела матки), эндометриоз яичников (эндометриому/эндометриоидную кисту), перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз [5,88]. В настоящее время все большее количество исследователей склоняются к мнению, что аденомиоз и эндометриоз яичников целесообразно рассматривать как отдельные нозологические единицы из-за выявленных существенных патоморфологических, патогенетических и молекулярно-биологических особенностей [8,13,25,123,275]. Результаты таких исследований и клинические наблюдения определяют целесообразность дифференциального подхода к выяснению патогенеза разных клинимоρφологических вариантов эндометриоза, поиск новых методических подходов к изучению основных факторов (генетических, эпигенетических, медико-социальных), обуславливающих развитие данного заболевания [3,123,266]. Дискутируется вопрос о существовании разных клинимоρφологических форм эндометриоза, в зависимости от преобладания активных и неактивных

эндометриоидных очагов. Установлено, что эндометриоидные гетеротопии в яичниках регистрируются одновременно в двух морфогенетических вариантах - формировании эндометриоидных желез и разрастаниях цитогенной стромы вдоль сосудов с активным неоангиогенезом. Формирование эндометриоидных желез и разрастания цитогенной стромы вызывают значительное ремоделирование яичника, его выраженное фиброзирование, сопровождающееся угнетением фолликулогенеза, что сопровождается снижением фертильности и бесплодием [5,11,16,123].

В других работах не все эти результаты нашли подтверждение, в частности данные о пролиферативной активности, индукторов и ингибиторов апоптоза, уровнях экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. В определенной мере это, по-видимому, связано с тем, что изучали и сравнивали наблюдения с различными изменениями эутопического эндометрия, включая гиперпластические, воспалительные, в разные фазы менструального цикла и в постменопаузе, а также с разными формами и стадиями развития эндометриоза [123].

### **Степень разработанности темы исследования**

До настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидива заболевания. Традиционное хирургическое лечение заболевания не всегда способствует полному восстановлению функций яичника и не исключает возникновения рецидивов генитального эндометриоза. Кроме того, существует определенный риск трансформации эндометриоидных гетеротопий в атипичную форму с развитием опухолей яичника, при этом, биомеханизм такой трансформации остается не до конца изученным, что затрудняет разработку мер профилактики и ранней диагностики этого процесса.

В настоящее время нет универсального биомаркера, который бы мог достоверно определить наличие эндометриоза и его способность к злокачественной трансформации. Существующие сывороточные биомаркеры обладают

определенной степенью достоверности, только в сочетании друг с другом. Известно, что СА 125 может повышаться при эндометриозе яичников, но данный факт расценивается как неспецифическая реакция и до настоящего времени не было исследований, посвященных этой проблеме. В данной работе было продемонстрировано, что повышение СА 125 в сыворотке крови обусловлено появлением клеток с серозной дифференцировкой в эпителии ДЭКОЯ. При рутинном гистологическом исследовании эти клетки практически не отличались от соседних эпителиоцитов, кроме приобретения способности экспрессировать серозные маркеры, которые можно выявить только при проведении иммуногистохимического исследования. Описанные в литературе изменения по типу «сапожного гвоздя», синцитиальные изменения не были связаны со способностью эпителиоцитов продуцировать серозные маркеры. Более того, в современной литературе большая часть работ посвящена связи эндометриоза и эндометриоидной и светлоклеточной карциномами яичника, в то время как взаимосвязь с серозными карциномами low-grade описывают единичные работы.

### **Цель исследования**

Представить клинико-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника.

### **Задачи исследования**

1. На основании клинико-морфологического исследования представить диагностическую значимость сывороточного онкомаркера СА 125 в ранней детекции неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника.
2. Представить сравнительную клинико-морфологическую, иммуногистохимическую и молекулярно-генетическую характеристику

доброкачественных эндометриоидных кистозных образований в зависимости от уровня сывороточного онкомаркера СА 125;

3. Оценить клинико-морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности эндометриоидных и серозных карцином яичников;
4. На основании проведенного исследования выделить наиболее значимые иммуногистохимические маркеры в ранней диагностике неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника;
5. Разработать алгоритм клинико-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования операционного материала и лечения пациенток с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника в зависимости от клинических данных пациентки и уровня сывороточного онкомаркера СА 125.

### **Научная новизна**

1. На клиническом и морфологическом материале впервые изучены ранние признаки неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника при гистологической «доброкачественной» картине эпителиального компонента.
2. Впервые изучена корреляция на большом клиническом материале у пациенток с эндометриоз-ассоциированными доброкачественными и злокачественными поражениями яичников между их иммунофенотипом и особенностями изменения сывороточного онкомаркера СА 125.
3. Впервые разработана панель антител для иммуногистохимического исследования, оптимизирующая раннюю диагностику неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника.
4. Предложены пути развития карцином яичника по пути серозной дифференцировки эпителия эндометриоидных кистозных образований яичника с

последующим развитием серозных карцином low-grade и серозных карцином high-grade (SET-типа).

### **Научно-практическая значимость**

- Результаты анализа проведенного комплексного исследования способствуют более глубокому изучению проблемы эндометриоза яичников в разделе понимания патоморфологии процесса, механизмов прогрессии и неопластической трансформации.
- Выявлены диагностические морфологические критерии, а также установлена диагностическая значимость иммуногистохимических маркеров в определении биологического поведения эндометриоидных гетеротопий, позволяющие планировать тактику лечения пациенток.
- По результатам исследования разработан алгоритм клинико-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования операционного материала и лечения пациенток с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника в зависимости от клинических данных пациентки и уровня сывороточного онкомаркера СА 125
- Разработана иммуногистохимическая панель диагностических маркеров, что позволяет оптимизировать лечебную тактику с учетом потенциального развития карцином.

### **Методология и методы исследования**

Диссертант принял участие в моделировании дизайна исследования, в соответствии с его целями и задачами. Методология диссертационной работы основана на изучении клинико-морфологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической характеристики доброкачественных эндометриоидных кистозных образований у пациенток в зависимости от уровня сывороточного

онкомаркера СА 125, а также сравнение с аналогичными показателями у пациенток с карциномами яичника. Алгоритм обследования включал в себя изучение клинико-anamнестических, морфологических, цитологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов исследования.

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

1. Появление серозной дифференцировки эпителия в доброкачественных эндометриоидных кистозных образованиях яичника напрямую коррелирует с повышенным уровнем сывороточного СА 125 свыше 60 МЕ/мл ( $p < 0,0001$ ).
2. На основании иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей выделены два типа изменений в эпителии доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника: изменения по типу серозной дифференцировки low-grade и high-grade, что может свидетельствовать о морфогенетической связи с серозными карциномами яичника.

Серозная дифференцировка эпителия доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника по типу low-grade характеризуется наличием положительной ядерной экспрессии WT1, ядерной экспрессии p53, wild-type, положительной ядерной экспрессии *ARID1A*(BAF250a) и отсутствием мутации гена *KRAS*.

Серозная дифференцировка эпителия по типу high-grade характеризуется положительной ядерной экспрессией WT1, ядерной экспрессией p53, mutant-type, положительной ядерной экспрессией *ARID1A*(BAF250a) и мутацией гена *KRAS*.

3. Пациенткам с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника необходимо проводить диагностику сывороточного онкомаркера СА 125, а в случае его повышения свыше 60 МЕ/мл, показано проведение хирургического лечения в объеме цистэктомии с последующим комплексным патолого-анатомическим исследованием операционного материала в сочетании иммуногистохимическим маркированием с

использованием панели антител: WT1, p53, *ARID1A*(BAF250a) и молекулярно-генетическим исследованием мутации гена *KRAS*.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность результатов обеспечивается последовательным и логичным изложением задач исследования и их решением, использованием комплекса современных методов, достаточным объемом данных для каждой исследуемой группы и количеством групп сравнения, адекватным применением методов статистического анализа, критической оценкой полученных результатов при сравнении их с данными современной литературы.

Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждались на "I Крымском форуме «Онкология, патоморфология и патофизиология: от теории к практике»" (сентябрь 2020 г.), на Третьем Международном Форуме онкологии и радиологии (сентябрь 2020 г.), на Конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (ноябрь 2020 г.).

Апробация диссертации состоялась на межлабораторной конференции НИИ морфологии человека совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского Университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (январь 2021 г.)

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора заключалось в сборе литературных данных, их анализе и обобщении, сборе материала, диагностике, анализе, получении данных, проведении морфометрии полученных иммуногистохимических реакций, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

### **Публикации по теме работы**

Результаты исследования изложены в 6 научных статьях, опубликованных в журналах RSCI WoS (1), Scopus (5), входящих в перечни рецензируемых научных изданий ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен 1 патент на изобретение.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического и гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследования и их обсуждения, заключения, практических рекомендаций, выводов и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 67 рисунками и 19 таблицами. Список литературы включает 330 источников, из них 215 отечественных и 115 зарубежных.

Диссертация соответствует паспортам специальностей:

**14.03.02 Патологическая анатомия** в пп. 2, 3, 4.

**14.01.01 Акушерство и гинекология** в пп. 3, 4.

# **Глава 1. Клинические, эпидемиологические и патоморфологические аспекты неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника. Обзор литературы**

## **1.1 Характеристика патогенетических механизмов формирования доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника**

Предложено более десяти теорий происхождения эндометриоза, каждая из которых объясняет этиологию, патогенез и сущность патологического процесса, но ни одна не объясняет все формы и проявления этого заболевания [5,9,30,31,53,61,123,159,209,279]. Эти теории включают в себя феномен ретроградной менструации, измененного иммунного ответа, целомической метаплазии, теории эмбриональных остатков и лимфоваскулярного метастазирования [117,118,164,217]. Наиболее распространенная теория имплантации предполагает, что рефлюкс эндометриальных клеток в маточные трубы при ретроградной менструации приводит к преодолению местных факторов защиты, имплантации и пролиферации [5,6,53,123,276]. С другой стороны, рефлюкс эндометриальной ткани через маточные трубы во время менструаций является практически универсальным явлением и не объясняет редкие случаи эндометриоза, когда отсутствует менструирующая матка [5,53,123,276,279]. Согласно теории целомической метаплазии, эндометриоз возникает из мезотелиальных клеток на поверхности яичников, которые трансформируются в эндометриоидные железы. Такая теория может объяснить редкие случаи эндометриоза у мужчин и девочек в период полового созревания [279]. Что касается теории эмбриональных остатков, то некоторые эндометриальные клетки могут развиваться в брюшной полости во время эмбриогенеза [279]. Следует отметить, что яичник по разнообразию опухолей, возникающих в нём, занимает одно из первых мест среди других органов человека. Разнообразие опухолей яичника нельзя объяснить только разницей в степени зрелости клеток и направлениях дифференцировки. По сравнению с другими органами, где, как правило, речь идет о двух основных компонентах –

паренхиме органа и его строме, из которых могут возникнуть различные опухоли, в яичнике можно говорить минимум о шести компонентах, могущих дать начало опухолевому зачатку, если учитывать только нормально существующие, зрелые его компоненты. Помимо функционирующих, в яичнике или в непосредственной близости от него всегда имеется ряд рудиментарных образований, оставшихся со времени эмбриогенеза. Наконец, следует рассматривать возможность имплантации эпителия маточных труб и фрагментов слизистой оболочки матки при ретроградной менструации. Возможные источники происхождения опухоли яичника можно подразделить на три основные группы: нормальные компоненты яичника, эмбриональные остатки, постнатальные разрастания и гетеротопии [62]. Эмбриогенез контролируется и направляется фетальной системой, но сам механизм такого контроля все еще остается не до конца изученным. Эта фетальная контролирующая система может быть фетальным аналогом взрослой иммунной системы. Ее аномалии могут привести к патологии иммунной системы взрослого человека [276,279] и, таким образом, влиять на степень агрессивности эндометриоза и приводить к его различному клиническому течению [124,208,276,279].

### **1.1.1 Факторы развития**

Эндометриоз характеризуется наличием эктопической ткани, напоминающей эндометрий с железами и стромой [122]. Эндометрий женщин с эндометриозом может быть патологически изменен по сравнению с эндометрием здоровых женщин [40,60,125,279,289]. Измененный эндометрий может обладать способностью к защите себя от разрушающего влияния иммунной системы посредством экспрессии специфических антигенов, что приводит к накоплению различных популяций иммунных клеток, синтезу и секреции иммуносупрессивных факторов [59,62,79,126,217,249,279,283]. Описано несколько характерных особенностей эндометрия при эндометриозе, а именно:

а) выработка собственного эстрогена в большом количестве, [223,279,283];

- б) способность к имплантации в брюшину, [217,223,273];
- в) склонность к пролиферации и инвазии в окружающие ткани, [49,81,217,223,273];
- г) агрессивность по отношению к брюшине, [15,217,223,273];
- д) самозащита от физиологического апоптоза, [217,223,273];
- е) патологическая экспрессия белков теплового шока;
- ж) избыточный ангиогенез [33,34,171,210,217,279,283,305].

Эндометриоз ассоциирован с воспалением, и макрофаги играют значительную роль в его развитии [73,120,320]. Для пациенток с эндометриозом характерен сдвиг системной и локальной дифференцировки В-лимфоцитов в сторону увеличения содержания плазматических клеток [65]. Эти изменения ведут к изменению продуцируемых антител, в том числе к выработке аутоантител, способных реагировать с антигенами органов репродуктивной системы, что может способствовать развитию бесплодия [1,2,14]. Макрофаги обнаруживаются в стенках доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника (ДЭКОЯ), перитонеальной жидкости и других эктопических очагах. Макрофаги секретируют большое количество веществ, таких как TGF- $\beta$ , VEGF, IL-1, PGE2, MIF.

TGF- $\beta$  играет важную роль в увеличении скорости формирования послеоперационных спаек и может опосредованно влиять на развитие бесплодия, ассоциированного с перитонеальным фактором [58].

Экспериментальные модели на мышах показывают, что макрофаги активируются после имплантации эндометриоидной ткани, при этом увеличивается секреция VEGF [140,270].

IL-1 - цитокин, производимый макрофагами, который может индуцировать экспрессию COX-2 и IL-8 для стимулирования миграции, пролиферации и ангиогенеза в эндометриоидном очаге [123].

PGE2 действует через четыре рецептора. Он увеличивает синтез эстрогена путем повышения уровня стероидогенного регуляторного белка острой фазы и ароматазы [317]. PGE2 влияет на популяцию лейкоцитов и способствует ангиогенезу через влияние на эстроген и повышение регуляции VEGF. Он также

ингибирует апоптоз и повышает регуляцию фактора роста фибробластов-9, способствуя пролиферации клеток.

Сниженная цитотоксическая активность натуральных киллеров (NK-клеток) сопровождается ростом инфильтрата, прогрессированием спаечной болезни и в конечном счете приводит к рецидивирующему характеру заболевания [205,206].

Клетки, полученные из эндометриоидных поражений, обладают повышенной адгезивной способностью к различным компонентам внеклеточного матрикса, включая коллаген IV типа, ламинин, витронектин и фибронектин [163,260,268]. Интегрины — это семейство молекул межклеточной адгезии, которые способствуют прикреплению клеток к белкам внеклеточного матрикса, обеспечивая тем самым клеточную миграцию и способность к инвазии [270]. Сообщалось об aberrантной экспрессии E-кадгерина,  $\beta$ -катенина и интегринов при эндометриозе.  $\beta$ -катенин играет важную роль в межклеточной адгезии и внутриклеточной передаче сигналов, связывается с внутриклеточным E-кадгерином и соединяет E-кадгерин с цитоскелетом клетки [276]. Комплекс E-кадгерин- $\beta$ -катенин играет решающую роль в межклеточной адгезии эпителия и поддержании гистоархитектуры [295]. Aberrантная экспрессия кадгеринов и интегринов участвует в инициации и прогрессировании опухолей человека [276]. В случае эндометриоза существуют противоречивые сообщения об уровнях экспрессии этих белков адгезии. Было высказано предположение, что  $\beta$ -катенин может быть вовлечен в патогенез эндометриоза [276], так как повышенная экспрессия  $\beta$ -катенина и активация комплекса Wnt/ $\beta$ -катенин формируют основной молекулярный механизм фиброза при эндометриозе [275,276,295].

Интересно, что при эндометриозе экспрессия  $\beta$ -катенина была снижена по сравнению с эндометриоидной карциномой. Это означает, что различные изменения в комплексе E-кадгерин- $\beta$ -катенин способствуют развитию эндометриоза и эндометриоидной карциномы [295]. Представляется логичным, что разнообразные изменения молекул адгезии в эпителии участвуют в инициации и/или прогрессировании доброкачественного заболевания [270].

Органогенез женских половых путей регулируется гомеобокс-транскрипционными факторами: *HoxA-9*, *HoxA-10*, *HoxA-11* и *HoxA-13*. Эти транскрипционные факторы взаимодействуют с костным морфогенетическим белком (BMP)-4, *Wnt7a*, В3-интегрином, EGFB и геном пустых спиралей *homeobox 2* (*EMX2*) и обеспечивают нормальные структуры в женских половых путях. Ген *Wnt4* является важным фактором в формировании мюллеровых протоков. Его нарушение может привести к аномалиям женских половых органов и к распаду желез и стромы эндометрия. Ген *Wnt7* связан с транскрипционными факторами *HoxA-10* и *HoxA-11*. Как уже упоминалось выше, ген *Wnt5* обеспечивает распределение вдоль оси голова–хвост. Гены *Wnt5a* и *Wnt7a* необходимы для нормального образования железистых структур в эндометрии. Были обнаружены три типа сигнальных путей в органогенезе женских половых путей: Wnt/ $\beta$ -катенин, Wnt/JNK (с-Jun N-концевые киназы) и Wnt/Ca2. Эстроген и его производные могут влиять на экспрессию генов-мишеней *Wnt* и/или  $\beta$ -катенина с изменением развития женских половых органов, и этот факт важен при формировании эндометриоза. Сигнальный путь генов *Wnt* и Wnt/ $\beta$ -катенина контролирует различные типы стволовых клеток и может обеспечить самообновление стволовых клеток эндометрия, что приводит к росту эндометриоидных очагов [276].

Комплекс Wnt/ $\beta$ -катенин регулирует плюрипотентность стволовых клеток и дифференцировку клеток, интегрируя сигналы от других путей, таких как TGF- $\beta$  и FGF (фактор роста фибробластов), и таргентных генов, участвующих в миграции и пролиферации клеток [207,235]. В частности, TGF- $\beta$  участвует в патогенезе эндометриоза, играя решающую роль в миграции и пролиферации фибробластов во время формирования эндометриоидных гетеротопий [234]. Потеря экспрессии E-кадгерина может быть связана с локальной агрессивностью и инвазивностью перитонеального эндометриоза [232], при этом повышение экспрессии E-кадгерина в эндометриоидных очагах не отличалась от таковой в пролиферативном эндометрии [232,237]. Сообщалось, что экспрессия E-кадгерина в клетках эндометрия постоянная на протяжении всего менструального цикла [237,238]. Однако другое исследование показало, что мРНК E-кадгерина была значительно

ниже в пролиферативной фазе, чем в секреторной [239]. Таким образом, экспрессия E-кадгерина, вероятно, может зависеть от фазы менструального цикла и стадии эндометриоза. Следовательно, паттерны экспрессии E-кадгерина в фокусах эндометриоза противоречивы, и роль E-кадгерина в развитии и прогрессировании эндометриоза до сих пор остается неясной [235].

МикроРНК (миРНК) — это небольшие некодирующие одноцепочечные РНК из 20-24 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях посредством спаривания оснований с комплементарными последовательностями в молекулах мРНК [233,256]. Являясь важным компонентом эпигенетики, миРНК участвуют в ряде биологических процессов: клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Недавние исследования обнаружили дифференциальную экспрессию миРНК в очагах эндометриоза по сравнению с нормальным эндометрием, что указывает на то, что эпигенетическая регуляция миРНК играет важную роль в развитии эндометриоза [10,194,256,310,316]. Однонуклеотидные полиморфизмы в местах связывания миРНК могут препятствовать распознаванию генов-мишеней, усиливая их экспрессию. Таким образом, однонуклеотидные полиморфизмы в пределах или вблизи целевого участка миРНК могут генетически предрасполагать к эндометриозу как эпигенетические модуляторы. Данный факт подтверждается семейными и близнецовыми исследованиями, предполагающими, что эндометриоз наследуется полигенным/многофакторным образом [256,286,310].

Костный морфогенетический белковый рецептор I В (BMPRIВ) является трансмембранным рецептором, опосредующим трансдукцию сигнала TGF- $\beta$ . Недавние исследования, указывают, что BMPRIВ играет роль опухолевого супрессора при раке яичников. Полиморфизм BMPRIВ 3'UTR в пределах сайта связывания miR-125b изменяет его сродство к миРНК, что может привести к недостаточной посттранскрипционной репрессии. Нарушение распознавания из-за генетических вариаций в области miR-125b снижает супрессивный эффект miR-125b, что приводит к усилению синтеза BMPRIВ. Было обнаружено, что уровень СА 125, биомаркера эндометриоза и рака яичников, обратно коррелирует с BMPRIВ в

клетках эндометрия. Доказано, что повышенный уровень VMPR1B в клетках эндометрия снижает пролиферативную и миграционную активность клеток за счет пониженной регуляции IL-1 $\beta$ , что указывает на более низкий риск развития эндометриоза [233,256].

### **1.1.2 Биомаркеры, ассоциированные с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника**

Стойкий болевой синдром при эндометриозе может быть обусловлен присоединением нейропатического болевого компонента. Комплекс факторов, способствующих развитию и хронизации тазовой боли при эндометриозе, имеет ключевое значение для выбора тактики ведения больных. Исследования, посвященные изучению морфогенеза боли при эндометриозе, установили, что эндометриоидные гетеротопии имеют собственный сенсорный потенциал [149,151,152].

Исследование, проведенное Gupta et al. [254] изучили протеом 2729 участников и обнаружили, что 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2 (17 $\beta$ HSD2), IL-1R2, кальдесмон и другие нейронные маркеры (вазоактивный кишечный пептид (VIP), кальцитонин-генерализованный пептид (CGRP), вещество P (SP), нейропептид Y (NPY) и комбинация VIP, PGP 9.5 и SP) обладают многообещающей способностью к точной диагностике эндометриоза. Лапароскопия является «золотым» стандартом диагностики эндометриоза, и сегодня неинвазивные методы могут использоваться только в исследовательских целях [254,284]. Тем не менее было показано, что существует корреляция между СА 125 и углеводным антигеном 19-9 (CA19-9) и дегидроэпиандростеронсульфатом (DHEA-S) ( $R = 0,52$  и  $R = 0,49$ ). Этот первоначальный результат отражает то, что андрогензависимое повышение уровней СА 125 и СА19-9 является потенциально значимым диагностическим биомаркером патологии эндометрия [247].

Были приложены большие усилия для поиска неинвазивных или полуинвазивных тестов для диагностики эндометриоза [51]. Наиболее важной

целью этих тестов является выявление 100% женщин с эндометриозом или другой значимой тазовой патологией, которые могли бы сформировать клинические группы [36,37,50,245,246]. Неинвазивный диагностический тест может быть разработан для сыворотки или плазмы крови, мочи, эндометриальной жидкости или менструальной жидкости, которые могут быть извлечены из заднего свода влагалища и шейки матки во время исследования в зеркалах. Полуинвазивный тест может быть разработан с использованием перитонеальной жидкости, полученной после трансвагинальной ультразвуковой аспирации, или эндометрия после трансцервикальной биопсии [127,245,246,254]. Исходя из этих данных, существует необходимость разработки чувствительного диагностического теста для эндометриоза [245,246].

Всемирное общество эндометриоза (WES) пришло к консенсусу в отношении того, что разработка надежного, неинвазивного теста является одним из приоритетов исследований эндометриоза [244,245,294]. Разработка такого теста от первоначального обнаружения биомаркера до клинически одобренного анализа на этот биомаркер, является сложным, трудоемким процессом [246,294,304]. В целом большинство исследований биомаркеров эндометриоза остались на уровне исследовательских доклинических исследований, направленных на выявление потенциальных биомаркеров. Лишь немногие успешно прошли доклиническую разработку и валидацию клинически полезного неинвазивного диагностического теста. Ожидается, что клинически надежный тест на эндометриоз окажет глубокое влияние на сокращение количества медицинских услуг и индивидуальных затрат за счет сокращения дорогостоящих методов лечения [245].

Вместе взятые, неинвазивные или полуинвазивные тесты не только снизят затраты, связанные с диагностикой эндометриоза, но и улучшат качество жизни женщин с эндометриозом, позволяя проводить раннюю диагностику и лечение.

Кровь является важным источником биомаркеров, поскольку она позволяет проводить повторные измерения, ее легко получить, и она подходит для измерений с высокой пропускной способностью [324]. Биомаркерами эндометриоза являются в основном гликопротеины, факторы роста или адгезии, гормоны или белки,

связанные с иммунологией или ангиогенезом [107,246]. К сожалению, нет какого-то единственного биомаркера, а также группы биомаркеров в периферической крови, которые были бы валидированы в качестве диагностического теста для эндометриоза [246].

### 1.1.2.1 Биомаркеры гликозилирования

Маркерами нарушенного гликозилирования являются опухоль-ассоциированные гликаны и гликопротеины. Эти молекулы секретируются или выбрасываются через клеточную мембрану в системный кровоток и, таким образом, могут служить опухолевыми маркерами. Увеличение гликозилирования в опухолевых клетках начинается с избыточной экспрессии гликопротеинов, содержащих определенные специфические гликаны, увеличения или уменьшения количества нуклеотидных сахаров-доноров, а также с нарушения экспрессии гликозилтрансферазы и ферментов гликозидазы [302,315]. Эти маркеры гликозилирования, применяемые для обнаружения и мониторинга опухолей, включают СА 125, СА19-9, карциноэмбриональный антиген (СЕА), простатспецифический антиген (PSA) и альфа-фетопротеин (AFP). Благодаря их специфическому сродству к определенным частям сахаров лектины полезны для изучения развития и идентификации этих опухоль-ассоциированных гликанов и гликопротеинов в клинической практике. Соответственно, были разработаны различные ферментсвязывающие лектиновые анализы (ELLA) для диагностики, мониторинга и прогноза. Поскольку изменения гликозилирования происходят на ранних стадиях опухолей, опухоль-ассоциированные лектиновые маркеры гликозилирования становятся эффективной стратегией улучшения диагностики и последующего лечения [302].

СА 125 содержит два основных антигенных домена, классифицированных как А, антиген-связывающий домен моноклонального антитела ОС125 и В, антиген-связывающий домен моноклонального антитела М11. СА 125 экспрессируется амниотическим и целомическим эпителием во время беременности. Сывороточный

СА 125 первоначально определялся с помощью гомологичного анализа, основанного только на использовании моноклонального антитела OS125. Это исследование было заменено гетерологичным, с использованием OS125 в качестве захватывающего антитела и M11 как обнаруживающего антитела. В настоящее время существуют различные методы анализа СА 125, которые являются клинически надежными и хорошо коррелированными [284,302]. Уровень 35 МЕ/мл в сыворотке крови, полученный у 1% здоровых женщин-доноров, часто считается нормальным верхним уровнем в клинической практике [219,237,257].

Другой опухолевый маркер яичников, СА19-9, повышен при эндометриозе и имеет сопоставимую или более низкую чувствительность, чем СА 125, для выявления эндометриоза [246]. Недавнее исследование показало значительное увеличение СА 125 ( $p = 0,001$ ), СА19-9 ( $p = 0,015$ ) и СА15-3 ( $p = 0,017$ ) в случаях эндометриоза ( $n = 50$ ) по сравнению с контролем ( $n = 35$ ). Значимая положительная корреляция с тяжестью заболевания была обнаружена и для СА19-9 [312].

### 1.1.2.2 Биомаркеры воспаления

Воспалительные маркеры являются составной частью патогенеза эндометриоза [103,105,298]. Многие цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, INF- $\gamma$ , были исследованы в качестве возможных биомаркеров эндометриоза [284]. Эндометриоз — это заболевание, связанное с нарушением функции Т-клеток. IL-4, цитокин, продуцируемый Т-хелперами (Th), значительно повышается при эндометриозе и может стимулировать пролиферацию клеток эндометриоидных гетеротопий [134,257]. Th17 накапливаются в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом, а также в эктопическом эндометрии. Было показано, что IL-17 стимулирует экспрессию IL-8 и COX-2, тем самым усиливая пролиферацию и миграцию клеток эндометриоидных гетеротопий [258]. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) является членом небольшого семейства индуцируемых генов, которое играет важную роль в рекрутировании моноцитов в места повреждения и воспаления [263]. Уровни MCP-1 повышаются в

перитонеальной жидкости и сыворотке крови женщин с эндометриозом, особенно у пациенток с ранним течением заболевания [263].

### **1.1.3 Факторы, ассоциированные с менструальным циклом**

Железо является важным элементом, необходимым для протекания многих процессов в клетке. Нарушение регуляции гомеостаза железа, в частности из-за его перегрузки, может привести к необратимым последствиям. В организме среднестатистического взрослого человека содержится от 3 до 5 граммов железа, причем большая часть его находится в гемоглобине, а остальная часть хранится в ферритине (белковом комплексе для хранения железа) в гепатоцитах и макрофагах [293]. Когда железо необходимо, оно может быть высвобождено посредством ферритинофагии, которая является аутофагическим процессом, способствующим высвобождению железа из ферритина. Железо необходимо для поддержания важных клеточных процессов, включая транспорт кислорода, метаболические реакции и синтез ДНК [216,293].

Предполагается, что ретроградная менструация способствует развитию эндометриоза и редких видов рака яичника, таких как эндометриоидная и светлоклеточная карциномы [296]. Повышенный уровень железа в полости малого таза, накапливающийся из-за ретроградной менструации, может способствовать выживанию клеток эндометрия и его имплантации с формированием эктопических очагов [86]. Отложения железа в виде гемосидерина были выявлены не только в эндометриоидных очагах, но и в маточной трубе у пациенток с диагнозом серозного эпителиального рака яичника [296].

Еще одним потенциальным фактором в патогенезе рака яичника является фолликулярная жидкость. В частности, фолликулярная жидкость содержит такие гормоны, как эстрадиол, активные формы кислорода (АФК) и трансферрин [121,176,299,317]. Кроме того, уровни железа в фолликулярной жидкости у больных с эндометриозом были повышены по сравнению с контрольной группой [276,299]. Уровень железа и транскриптов ферритиновых и трансферриновых

рецепторов был повышен в фолликулах, расположенных рядом с эндометриоидной кистой яичника, и влиял на созревание ооцитов [241]. В другом исследовании не было выявлено каких-либо различий в содержании железа или уровне ферритина [301]. Воздействие фолликулярной жидкости на эпителий маточных труб приводит к небольшому увеличению клеточной пролиферации наряду с повышением уровнем цитокина IL-8 [303]. Высокий уровень АФК в фолликулярной жидкости индуцировал раннее развитие В-клеточной лимфомы в жировых подушечках молочной железы у мышей, не имеющих опухолевого протеина p53 [238]. Фимбриальные секреторные эпителиальные клетки, обработанные увеличивающимися дозами железа, вызывали повышение клеточной пролиферации наряду с изменениями белков p53, МАРК, АКТ и с-Мус, а также АФК (0,05-100 мМ) [187,188,297]. Кроме того, витамин D3 может противостоять окислительному стрессу, вызванному железом [55,153,227]. Следует отметить, что генетическая сигнатура светлоклеточного рака яичника индуцировалась воздействием железа на бессмертные эпителиальные клетки поверхности яичника, что способствует их злокачественной трансформации [224].

#### **1.1.4 Генетические изменения, ассоциированные с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника**

Эпигенетические факторы (уровень метилирования ДНК, модификация гистоновых белков, микроРНК) играют важную роль в развитии эндометриоза [64,165,166,167,185,186,269].

При эндометриозе обнаруживаются соматические мутации и другие геномные aberrации, которые вовлечены в развитие рака. Описаны мутации в областях генов *KRAS* [313], *TP53* [261,289], *PIK3CA* [221], *PTEN* [276] и *ARID1A* [276].

Микросателлитная нестабильность, потеря экспрессии репаративных ферментов и изменение числа копий тканеспецифических генов [220] также могут наблюдаться при эндометриозе. Потеря гетерозиготности, приводящая к потере гена *PTEN*, может быть ранним фактором развития эндометриоз-ассоциированной

карциномы яичников из эндометриоза [116,266]. За последние 7 лет секвенирование и иммуногистохимические исследования показали, что мутации, обнаруженные при эндометриоз-ассоциированном раке, обнаруживаются и в соседнем с ним эндометриозе [250]. Эти исследования ясно демонстрируют клональную связь между доброкачественными и злокачественными процессами, подтверждая, что раковые опухоли могут возникать из эндометриозидных очагов [108,274].

#### 1.1.4.1 Мутации гена *KRAS*

Белки RAS, включают H -, K- и N-RAS, тесно связаны между собой и активируют широкий спектр нисходящих сигнальных путей с множеством эффекторных белков, таких как Raf/ERK и PI3K/AKT [321]. ERK1/2 имеет несколько субстратов, включая EGF и рецепторы эстрогена (ERs) [321]. Они функционируют как внутриклеточные переключатели в каскадах сигнальной трансдукции, которые регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку [252].

Онкогенный *KRAS* кодируется геном *KRAS-2* [305] является важным компонентом сигнального каскада EGFR [234]. Он часто мутирует при многих злокачественных новообразованиях, таких как колоректальный рак (~40%), рак легких (~25%) и рак поджелудочной железы (~90%) [234]. Ингибиторы EGFR становятся неэффективными из-за влияния мутации гена *KRAS* на сигнальный путь EGFR [276]. Ген *KRAS* также может быть активирован ангиотензином II, эндотелином-1, TGF- $\beta$ 1, PDGF, EGF и тромбином [306]. Эти гены/молекулы или их рецепторы (например, рецепторы ангиотензина II AT-1 и AT-2) чрезмерно экспрессируются/повышаются при эндометриозе [291].

Мутация гена *KRAS* привлекла большое внимание после сообщения о том, что активация аллеля гена *KRAS* приводит к перитонеальному эндометриозу у мышей [325]. В этой модели начало формирования эндометриоза оказалось довольно поздним (~8 месяцев после условной индукции гена *KRAS*) [325], что ставит вопрос о том, действительно ли эта мышьяная модель эндометриоза повторяет

человеческий аналог. Действительно, сообщается, что активирующая мутация гена *KRAS* встречается редко при ДЭКОЯ, хотя повышенная экспрессия белка *KRAS* наблюдалась в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом [253,282]. Длительный латентный период развития эндометриоза предполагает, что одной мутации гена *KRAS* может быть недостаточно для индуцирования эндометриоза. Мышиная модель эндометриоза также показывает, что рост очагов поражения зависит от эстрогеновых рецепторов, так как антагонизм эстрогенов подавляет рост очага поражения. Кроме того, в очаге поражения развивается фиброз с выраженным отложением коллагена [276].

Мутации гена *KRAS* были выявлены в 12 (29%) из 42 эндометриоз-ассоциированных низкодифференцированных эндометриоидных аденокарциномах яичника [300]. Недавно сообщалось об инактивирующей мутации при глубоком инфильтрирующем эндометриозе [313].

Кроме того, было последовательно задокументировано повышение экспрессии МТ1-матриксной металлопротеиназы (ММП) в эктопическом эндометрии, а также повышение экспрессии МТ1-ММП в перитонеальной жидкости и эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом. Таким образом, мутация гена *KRAS* возможна при эндометриозе, но она редко активируется [243].

#### 1.1.4.2 Мутации гена *ARID1A*

Ген *ARID1A* является опухолевым супрессором, кодирующим белок BAF250a комплекса SWI-SNF-A, участвующего в ремоделировании хроматина. Соматическая инактивирующая мутация гена *ARID1A* и потеря экспрессии BAF250a являются ранним нарушением при эндометриоидном раке яичников, относящемся к группе эндометриоз-ассоциированных карцином [236,266,323]. Около 42-61% светлоклеточных карцином и 21-33% эндометриоидных карцином демонстрируют потерю экспрессии белка гена *ARID1A* (BAF250a) при иммуногистохимическом исследовании [116,266,290]. Ген *ARID1A* регулирует пролиферацию и геномную стабильность как опухолевый ген-супрессор; поэтому

считалось, что он может играть определенную роль в злокачественной трансформации эндометриоза [290]. Аналогичные мутации в гене *PIK3CA* были обнаружены при эндометриозе и светлоклеточных опухолях, что является механизмом ранней прогрессии и при других типах рака [63,276]. Мультифокальные доброкачественные эндометриоидные гетеротопии клонально связаны между собой и могут считаться новообразованиями сами по себе, но с низким злокачественным потенциалом, так как светлоклеточные карциномы, возникающие у этих пациенток, развиваются из этих очагов, уже с накопленными опухоль-ассоциированными мутациями [276].

Исследования, изучающие экспрессию VAF250a с помощью ИГХ, показывают, что чуть более чем в половине зарегистрированных случаев эндометриоз-ассоциированных опухолей потеря экспрессии VAF250a наблюдается в 67-80% случаев в областях рядом расположенных очагов эндометриоза или атипичного эндометриоза и что потеря экспрессии белка VAF250a, по-видимому, является ранним молекулярным событием в развитии VAF250a-негативных эндометриоз-ассоциированных опухолей [276].

Интересно, что мутации гена *ARID1A* сами по себе недостаточны для того, чтобы вызвать рак [116]. В важном исследовании было выявлено, что 65% опухоль-ассоциированных геномных aberrаций являются случайными нарушениями репарации ДНК [330]. Отсюда можно сделать вывод, что потеря VAF250a при эндометриозе может представлять собой предшественника эндометриоз-ассоциированной карциномы яичника, однако мутации гена *ARID1A* не являются ни необходимым драйвером мутации, ни значимым детерминантом злокачественного фенотипа. Наличие мутаций при эндометриозе может быть признаком более широкого геномного нарушения, приводящего к развитию эндометриоз-ассоциированных опухолей. Были проведены исследования, сравнивающие исходы пациентов в случаях эндометриоз-ассоциированных опухолей на основе наличия или отсутствия экспрессии VAF250a, но наличие или отсутствие поражения предшественника эндометриоза в эндометриоз-

ассоциированных опухолях не были связаны с изменением общего исхода заболевания [322].

### 1.1.4.3 PI3K/АКТ патогенетический путь

Впервые наличие классических онкогенных мутаций при эндометриозе яичников было зарегистрировано в 2018 году: у некоторых пациенток была выявлена комбинация мутаций генов *KRAS* и *ARID1A*, что позволило сделать вывод о том, что эндометриоз является предраковым заболеванием [285,328]. Было обнаружено, что активация пути PI3K/АКТ приводит к изменениям в семействе белков FOXO1, влияющих через инсулиноподобный фактор роста-связывающий белок 1 (IGFBP1), и развитию резистентности к прогестерону при эндометриозе. Отмечается высокий уровень АКТ и ядерных белков FOXO1 и IGFBP1 в эктопических атипичных эндометриоидных очагах. Эти данные могут свидетельствовать о том, что путь PI3K/АКТ участвует в процессах гормонорезистентности при эндометриозе. Эта активирующая мутация выявляется более чем в 40% наблюдений при эндометриоз-ассоциированном раке яичника [328].

Экзоны гена *PIK3CA* 9 и 20 были секвенированы в 23 образцах светлоклеточного рака яичника, при этом активирующие мутации были обнаружены в 43% образцов H1047R. Такая же мутация была выявлена при атипичном эндометриозе в 90% наблюдений. В связи с этим было высказано предположение, что такие мутации возникают достаточно рано и что проведение такого анализа для онкологической профилактики целесообразно при инфильтративных формах эндометриоза [285].

Ген *PTEN*, или гомолог фосфатазы и тензина, удаленный на хромосоме 10, является опухолевым супрессором посредством регуляции пролиферации и выживания клетки [311]. Это второй наиболее часто мутирующий ген среди опухолей человека после *TP53*, но спектры мутаций генов *PTEN* и *TP53* различны [311]. Ген *PTEN* подавляет сигнальный путь PI3K/АКТ, преобразуя PIP3 в PIP2

[285]. Особый интерес для изучения эндометриоза представляет его способность сохранять геномную стабильность [277, 328,329]. Сообщалось о потере белка PTEN и гетерозиготности при злокачественной трансформации эндометриоза [216]. Установлено, что индуцируемая делеция гена *PTEN* вызывает эндометриоз у мышей [325]. 17 $\beta$ -эстрадиол способствует пролиферации клеток путем активации сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK/ERK через NF- $\kappa$ B/PTEN-зависимый путь в эндометриоидных эпителиальных клетках [325]. Известно, что IL-8 усиливает пролиферацию, уменьшает апоптоз в стромальных клетках эндометрия за счет повышения регуляции сурвивина и Bcl-2, ингибирования белка PTEN и активации AKT, что способствует развитию эндометриоза. Подавление белка PTEN ингибирует пролиферацию и ангиогенез, усиливает апоптоз и остановку клеточного цикла в эндометриоидных эпителиальных клетках [276].

## **1.2 Атипичный эндометриоз. Клинико-морфологическая характеристика**

Атипичная форма эндометриоза характеризуется клеточной атипией и избыточной пролиферацией, однако диагноз атипичного эндометриоза трудно установить только на основании морфологической оценки [160,161,211]. Злокачественная трансформация эндометриоза встречается примерно в 0,7-2,5% случаев и обычно затрагивает яичники [283,288]. Было описано, что женщины с эндометриозом имеют в 2-3 раза более высокий риск развития эндометриоидных и светлоклеточных опухолей яичников [116,212,290]. Морфологические исследования выявили непрерывный процесс, состоящий из последовательных стадий перехода от нормального эпителия эндометриоидной кисты к атипичному эндометриозу и, впоследствии, к инвазивной карциноме [116,135,248,273]. Эпителий стенок эндометриоидных кист имеет синцитиальные папиллярные изменения (39,7%), метаплазию с заостренными клетками (15,4%), атипию эпителия с низкой экспрессией p53 в 41% случаев [234,307]. Экспрессия HNF-1 $\beta$  в ядрах без атипии выявляется в 56% случаев, а в ядрах с атипией - в 94% и обнаруживается только в светлоклеточных аденокарциномах [307].

Гиперэкспрессия HNF-1 $\beta$  позволила установить адаптационную природу и гистогенетическую связь между эндометриозом яичников и светлоклеточными опухолями яичников [46].

Атипичный эндометриоз и эндометриоз-ассоциированные опухоли яичников имеют общие молекулярные повреждения, такие как мутации генов *PTEN*, *ARID1A* и *CTNNB1*. Кроме того, мутации гена *ARID1A* были отмечены в светлоклеточных опухолях и атипичном эндометриозе, но не в отдаленных эндометриоидных очагах. Потеря экспрессии белка BAF250a предполагает наличие мутации гена *ARID1A* и является полезным ранним маркером злокачественной трансформации эндометриоза [193,264,271]. Кроме того, при эндометриоидной аденокарциноме яичников обнаружены мутации генов *CTNNB1* в 16-53,3%, *PTEN* в 14-20% и *ARID1A* в 30-55% случаев. Мутации генов *PIK3CA* в 20-40% случаев и *ARID1A* в 46-57% случаев обнаруживаются при светлоклеточном раке яичников [264]. В то время как рецепторы эстрогена и прогестерона практически всегда отсутствуют, HNF-1 $\beta$  часто проявляет гиперэкспрессию при этом гистологическом типе [264].

### 1.3 Эндометриоз-ассоциированные карциномы яичника

Гистологическая классификация опухолей яичников Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) основана на гистогенетических принципах. Эта классификация разделяет опухоли яичников с точки зрения их происхождения на эпителиальные, герминогенные и мезенхимальные (стромальные и опухоли из полового тяжа). Эпителиальные опухоли яичников, преобладающие среди злокачественных опухолей яичников, далее группируются по гистологическим типам следующим образом: серозные, муцинозные, серомуцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, переходноклеточные опухоли (опухоли Бреннера), карциносаркомы, смешанные эпителиальные опухоли, недифференцированные карциномы и другие (Таблица 1) [267].

**Таблица 1 - Классификация эпителиальных опухолей яичника, ВОЗ, 2014 и 2020 г.**

<i>ВОЗ, 2014 г.</i>		<i>ВОЗ, 2020 г.</i>	
<b>1. Эпителиальные опухоли</b>		<b>1. Эпителиальные опухоли</b>	
<i>1.1. Серозные опухоли</i>		<i>1.1. Серозные опухоли</i>	
<i>Доброкачественные</i>		<i>Доброкачественные</i>	
	серозная цистаденома		серозная цистаденома
	серозная цистаденофиброма		серозная цистаденофиброма
	серозная поверхностная папиллома		серозная поверхностная папиллома яичника
<i>Пограничные</i>		<i>Пограничные</i>	
	серозная пограничная опухоль/атипическая пролиферирующая серозная опухоль		серозная пограничная опухоль
	серозная пограничная опухоль: микропапиллярный вариант/неинвазивная высокодифференцированная серозная карцинома		серозная пограничная опухоль: микропапиллярный вариант/крибриформный вариант
<i>Злокачественные</i>		<i>Злокачественные</i>	
	высокодифференцированная серозная карцинома	Серозная карцинома low-grade	
	низкодифференцированная серозная карцинома	Серозная карцинома high-grade, включая SET-типа	
<i>1.2. Муцинозные опухоли</i>		<i>1.2. Муцинозные опухоли</i>	

<i>Продолжение таблицы 1</i>			
<i>Доброкачественные</i>		<i>Доброкачественные</i>	
	муцинозная цистаденома		муцинозная цистаденома
	муцинозная аденофиброма		муцинозная аденофиброма
<i>Пограничные</i>		<i>Пограничные</i>	
	муцинозная пограничная опухоль / атипическая пролиферирующая муцинозная опухоль		пограничная муцинозная опухоль
<i>Злокачественные</i>		<i>Злокачественные</i>	
муцинозная карцинома		муцинозная карцинома	
<b>1.3. Эндометриоидные опухоли</b>		<b>1.3. Эндометриоидные опухоли</b>	
<i>Доброкачественные</i>		<i>Доброкачественные</i>	
	эндометриоидная киста		Эндометриоидная цистаденома
	эндометриоидная цистаденома		Эндометриоидная аденофиброма
	эндометриоидная аденофиброма		
<i>Пограничные</i>		<i>Пограничные</i>	
	эндометриоидная пограничная опухоль/атипическая пролиферирующая эндометриоидная пограничная опухоль		пограничная эндометриоидная опухоль
<i>Злокачественные</i>		<i>Злокачественные</i>	
эндометриоидная карцинома		эндометриоидная карцинома	
<b>1.4. Светлоклеточные опухоли</b>		<b>1.4. Светлоклеточные опухоли</b>	

<i>Продолжение таблицы 1</i>			
<i>Доброкачественные</i>		<i>Доброкачественные</i>	
	Светлоклеточная цистаденома		Светлоклеточная цистаденома
	Светлоклеточная цистаденофиброма		Светлоклеточная цистаденофиброма
<i>Пограничные</i>		<i>Пограничные</i>	
Пограничная светлоклеточная опухоль		Пограничная светлоклеточная опухоль	
<i>Злокачественные</i>		<i>Злокачественные</i>	
Светлоклеточная аденокарцинома		Светлоклеточная аденокарцинома	
<b>1.5. Серозно-муцинозные опухоли</b>		<b>1.5. Серозно-муцинозные опухоли</b>	
<i>Доброкачественные</i>		<i>Доброкачественные</i>	
	Серозно-муцинозная цистаденома		Серозно-муцинозная цистаденома
	Серозно-муцинозная аденофиброма		Серозно-муцинозная аденофиброма
<i>Пограничные</i>		<i>Пограничные</i>	
Серозно-муцинозная пограничная опухоль		Серозно-муцинозная пограничная опухоль	
<i>Злокачественные</i>		<i>Злокачественные</i>	
Серозно-муцинозная карцинома		Серозно-муцинозная карцинома	

Светлоклеточный и эндометриоидный рак тесно связаны с эндометриозом [271]. Эндометриоз-ассоциированные карциномы яичников развиваются из атипичного эндометриоза и имеют особый профиль молекулярных нарушений, таких как мутации генов *ARID1A*, *PTEN*, *CTNNB1*. Эндометриоз-ассоциированные карциномы включают светлоклеточные и эндометриоидные карциномы яичников. Наличие в анамнезе эндометриоза считается фактором риска дальнейшего развития этих злокачественных новообразований. Недавние молекулярно-генетические

исследования однозначно свидетельствуют о том, что эти поражения являются предшественниками эндометриоз-ассоциированного рака яичника [222,279,281].

#### **1.4 Современные методы диагностики и принципы лечения доброкачественных эндометриодных кистозных образований яичника**

Диагностика эндометриоза представляет собой важный этап, необходимый для формирования последующего плана лечения в каждом конкретном случае [52,66,132,133,157]. Жалобы, анамнез и бимануальное исследование позволяют предположить данный диагноз за счет определения клинической симптоматики и пальпации образования в области придатков матки, определения болезненности стенок малого таза и уплотнения в ретроцервикальной области и в области маточно-крестцовых связок [74,75,154]. С помощью кольпоскопии возможна визуализация эндометриодных гетеротопий на слизистых оболочках стенок влагалища и шейки матки. При гистероскопии возможно определение только косвенных признаков внутреннего эндометриоза (эндометриодные «ходы», крипты, кисты, «скалистый» рисунок полости матки и т. д.), в связи с чем вышеперечисленные методы диагностики являются малоинформативными [5,173].

Наиболее частыми методами диагностики для идентификации эндометриоза являются трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). ТВ УЗИ является первой линией диагностики, поскольку имеет высокую чувствительность и специфичность (62-73% и 94-98%, соответственно), являясь относительно недорогим и более доступным методом исследования [280]. Трансабдоминальное УЗИ не является чувствительным методом в диагностике эндометриоза в связи с формированием артефактов из-за перистальтики и газообразования в кишечнике и при спаечном процессе, которые уменьшают возможность оценки органов малого таза. МРТ используется как вторая линия диагностики и успешно применяется у пациентов с эндометриозом после оценки результатов ТВ УЗИ [47,155,169,242].

Клиническая диагностика эндометриоза может быть сложным процессом, поскольку признаки и симптомы могут совпадать с другими гинекологическими патологиями, в том числе с опухолями [38,39,48,68,142]. Ситуация усугубляется отсутствием надежных диагностических сывороточных биомаркеров [228]. Повышенные уровни биомаркера СА 125 не являются специфичными и могут указывать на наличие как эндометриоза, так и опухоли яичника или воспаления [72,228]. Уровень сывороточного биомаркера HE4 (Human epididymis protein 4) считается перспективным для дифференциальной диагностики эндометриоза и карциномы яичника, но сведения о его диагностической ценности противоречивы [276].

Эндометриоз клинически диагностируется у большинства пациенток главным образом на основании анамнеза и ультразвукового исследования и лечится эмпирически гормональной терапией (например, эстроген–прогестероновыми контрацептивами или только прогестероновой терапией) без хирургического вмешательства [32,141,276]. Поэтому, исходя из сложившейся ситуации, существует потребность в надежном диагностическом сывороточном биомаркере для клинической диагностики эндометриоза.

К задачам лечения эндометриоза, согласно Клиническим рекомендациям 2016 г. [5] относятся:

- 1) удаление очага эндометриоза;
- 2) уменьшение интенсивности болей [110,112,113];
- 3) лечение бесплодия [104,106];
- 4) предотвращение прогрессирования;
- 5) профилактика рецидивов заболевания, что уменьшает необходимость выполнения радикального оперативного вмешательства и позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин [5,42].

### 1.4.1 Терапевтические методы

Медикаментозное лечение эндометриоза может включать агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в тяжелых случаях заболевания. Другие потенциальные нехирургические методы лечения включают модуляторы гормональных рецепторов (эстрогена или прогестерона), иммуномодуляторы, ингибиторы ароматазы и антиангиогенные препараты [21,28,93, 100,119,145,156,195,226,308,309].

Применение мелатонина в сочетании с гормономодулирующей терапией у больных эндометриозом является более эффективным методом в уменьшении болевого синдрома и стабилизации психоэмоционального состояния больных по сравнению с проведением стандартных схем гормональной терапии [192].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе тазовой боли при эндометриозе, недостаточно понятны. Возникновение боли при эндометриозе связывают с феноменом микроменструаций, аллогенным воздействием медиаторов воспаления, спаечным процессом в малом тазу и поражением нейральных структур [143,180].

Варианты лечения при тазовых болях включают комплекс нестероидных противовоспалительных препаратов [12,18] и гормональную терапию (комбинированные оральные контрацептивы) [87,101,102,203]. Все гормональные препараты, включающие комбинированные оральные контрацептивы, прогестины и агонисты ГнРГ, обладают одинаковой эффективностью, но их побочные эффекты и затраты на лечение различны [19,44,45,83]. В случае назначения агонистов ГнРГ рекомендуется дополнительная терапия эстроген–прогестероном. Агонисты ГнРГ не рекомендуются подросткам из-за их воздействия на костную ткань [22,23].

Внутриматочная система с левоноргестрелом эффективна у некоторых пациентов. Суперовуляция с внутриматочным оплодотворением показывает достоверные результаты в случае бесплодия [57,58,196]. Подавление яичников неэффективно при стимулировании спонтанной беременности [78,129]. При выработке тактики ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным

бесплодием следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [183,199].

Комбинированное лечение наружного генитального эндометриоза является высокоэффективным методом для реализации репродуктивной функции у женщин [56,67,71,82,204]. Известно о комбинированной терапии метформином, при которой отмечено снижение выраженности дисменореи и хронических тазовых болей, за счет действия метформина на процессы стероидогенеза, воспаления и пролиферации, которые играют существенную роль в патогенезе эндометриоза [197,198]. Беременные после комбинированного лечения относятся к группе риска осложненного течения родов и оперативного родоразрешения [128]. Более 30% беременных с наружным генитальным эндометриозом родоразрешаются путем операции кесарева сечения по экстренным показаниям. В ходе проведения операции следует ожидать наличия спаечного процесса органов брюшной полости и малого таза [41,139].

Несмотря на высокий уровень развития современной хирургии и фармакологии, ни одна из хирургических методик (гистерэктомия/миомэктомия или эмболизация маточных артерий) или лекарственная терапия не является гарантией отсутствия в будущем рецидива роста миомы матки и эндометриоза. Известно, что высокую эффективность в отношении симптомов миомы и размеров узлов демонстрируют селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, что позволяет рассматривать их в качестве полноценной альтернативы хирургическому лечению миомы матки в сочетании с эндометриозом [85].

Применение агониста ГнРГ в течение 3-6 месяцев рекомендуется перед экстракорпоральным оплодотворением и хирургической аблацией эндометриоза в I или II стадии заболевания [99]. Существует новый вариант лечения антагонистами ГнРГ в случае сильной боли, связанной с эндометриозом. Механизм действия заключается в конкурентном ингибировании рецепторов ГнРГ в гипофизе, что приводит к снижению циркулирующих гонадотропинов и эстрадиола. Этот механизм отличается от агонистов ГнРГ, которые

десенсибилизируют рецепторы ГнРГ в гипофизе и вызывают истощение гипофизарных гонадотропинов, что приводит к полному подавлению эстрадиола до уровней, эквивалентных двусторонней оофорэктомии [99].

Существуют некоторые перспективные методы лечения, основанные на сигнальных молекулах и патогенетических путях эндометриоза [94,222]. Важную роль при эндометриозе играет сигнальный путь JAK/STAT (Janus kinases (JAKs), преобразователь сигналов и активатор транскрипционных белков (STAT)). Активация STAT обеспечивает эффекты PDGF, FGF, IL-6, фактора роста гепатоцитов (HGF) и VEGF. Путь JAK/STAT является таргентным для новой терапии, поскольку он относительно прост в механическом отношении, обеспечивает прямую трансляцию внеклеточных сигналов в транскрипционный ответ. Среди низкомолекулярных ингибиторов этого пути - лефлуномид (ингибитор JAK) и атипимод (ингибитор STAT3) [223]. В сигнальном пути TGFb/SMAD белки SMAD являются единственным семейством транскрипционных факторов, передающих сигналы TGFb. Лерделиумаб (рекомбинантный человеческий IgG4, таргентный к TGFb2) и метелиумаб (человеческий моноклональный IgG4, таргентный к TGFb1) могут ингибировать сигнальный путь TGFb [223]. Эффекты EGF и TNFa опосредуются через путь MEK (митогенактивированная протеинкиназа). Селуметиниб и другие ингибиторы пути MEK/ERK в настоящее время в основном разрабатываются и изучаются для лечения рака. Однако влияние пути MEK/ERK на развитие эндометриоза позволяет предположить, что эти терапевтические стратегии могут одинаково хорошо работать и для этого заболевания [223].

В отдельных работах изучена эффективность фотодинамической терапии в лечении инфильтративных форм эндометриоза. В ходе терапии мониторинг процесса накопления и фотовыцветания позволил прицельно облучать зоны с наибольшей яркостью флуоресценции и прекращать облучение в момент полного обесцвечивания флуорофора. Полная эпителизация в послеоперационном периоде достигалась в течение 4-6 недель. При контрольном обследовании через 1-6-12-18 месяцев после фотодинамической терапии клинический эффект получен у всех

пациенток, рецидив заболевания за время наблюдения не отмечен ни в одном из случаев [200,201,202].

Применение молекулярной науки с быстро развивающимися знаниями о новообразованиях и современных технологиях создает возможность выявить происхождение эндометриоза, особенно среди пациенток, подверженных риску развития рака [7,96,97,137,138]. Чтобы отделить пациентов с риском развития рака, ассоциированного с эндометриозом, от пациентов с доброкачественными заболеваниями, следует изучить применение высокочувствительных и специфичных новых молекулярных биомаркеров. Потребуется сочетание эпидемиологической, патологической и молекулярной стратификации риска [130,131,239].

#### **1.4.2 Хирургические методы**

Хирургическое лечение с интраоперационным исследованием замороженных срезов и последующим гистологическим исследованием иссеченной ткани остается «золотым» стандартом диагностики любого типа объемных образований яичника, включая эндометриоз [5,70,98,184]. Хирургическое вмешательство обычно показано пациентам, резистентным к медикаментозной терапии или планирующим беременность. Типичным методом выбора является лапароскопия [230,231].

Роботизированная одномоментная хирургия и однопортовая лапароэндоскопическая хирургия могут быть использованы для лечения прогрессирующего эндометриоза без каких-либо различий в исходе [278].

Одним из наиболее распространенных осложнений хирургического лечения эндометриоза является уменьшение размеров овариального резерва с последующим ятрогенным бесплодием [5,43,92,95,109,162]. Существует несколько хирургических методов лечения эндометриоидных кист яичников: УЗИ-ассистированная аспирация, иссечение и коагуляция [262].

УЗИ-ассистированная аспирация может быть методом выбора в случае эндометриоидных кист яичников, но сообщалось о высокой частоте рецидивов (60-90%) [5,158]. Некоторые авторы предложили склеротерапию для снижения частоты рецидивов, но возможность излития кистозной жидкости может привести к развитию внутрибрюшных спаек [5,111,158]. Поскольку кистозная жидкость состоит в основном из свернувшейся крови, аспирация может увеличить риск бактериального обсеменения и образования абсцесса яичника с последующей овариэктомией. Аспирация и склеротерапия под контролем УЗИ должны проводиться пациентам без показаний к хирургическому вмешательству, пациентам с повышенным риском для анестезии или женщинам с тяжелыми спаечными процессами [69,262].

Лапароскопическое дренирование и коагуляция могут быть еще одним хирургическим методом, но существует повышенная частота рецидивов эндометриоидных кист яичников и проблемы будущего зачатия по сравнению с иссечением [276].

Лапароскопическая цистэктомия остается оптимальной терапией при эндометриоидных кистозных образованиях яичника [178,182]. Большинство осложнений, связанных с овариальным резервом, возникают во время выполнения цистэктомии, поэтому перед операцией необходимо тщательно выбирать метод лечения для каждой пациентки [1].

Несмотря на относительно щадящий характер эндоскопического оперативного вмешательства, лечебная лапароскопия является фактором, обуславливающим развитие мощного и распространенного спаечного процесса [4,35,84]. Данный факт обуславливает необходимость интраоперационного введения противоспаечных барьеров, что позволяет минимизировать спаечный процесс после операции, улучшить результаты лечения и восстановления фертильности пациенток, повысить качество их жизни после операции. Необходимым условием лечения оперированных больных является применение в период послеоперационной реабилитации консервативной терапии с использованием гормономодулирующих препаратов [4,168].

Исходя из вышеизложенных данных, существует нерешенная проблема патогенеза эндометриоза как группы нозологических единиц, так и в части эндометриоидных кистозных образований яичника, его клинического течения, возможности развития атипии и малигнизации. Предложено множество потенциальных маркеров злокачественной трансформации эндометриоза, включая полуинвазивные тесты, такие как онкомаркеры в сыворотке крови, а также инвазивные — патоморфологическое исследование после хирургического вмешательства, но ни один маркер не является единственно верным и надежным. Существуют различные методики и комбинации исследования онкомаркеров, такие как индекс злокачественности ROMA, сочетание УЗИ-диагностики, определение элементов содержимого кистозного образования яичника, включая цитологическое исследование. Но только в совокупности обозначенные методики позволяют диагностировать эндометриоидные кистозные образования яичников, тем не менее, прогностическая значимость таких данных не во всех случаях идеальна.

Таким образом, существующие противоречия и нерешенные проблемы в вопросе поведения, патоморфологии и способности к неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника явились фундаментом данного исследования.

## Глава 2. Материал и методы исследования

Исследование было проведено на операционном материале от 117 пациенток в возрасте от 20 до 83 лет (средний возраст  $36,58 \pm 0,95$  лет) и на цитологическом материале от 11 пациенток в возрасте от 32 до 45 лет (средний возраст  $39,27 \pm 1,48$  лет) в период с 2016 по 2019 гг. в ГБУЗ ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ и ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

В ходе исследования были сформированы следующие группы:

1. Пациентки с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника с уровнями сывороточного онкомаркера СА 125 в пределах нормы после операции цистэктомии ( $n=69$ ) и пациентки ( $n=11$ ) с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника до 3 см в диаметре, с уровнем сывороточного СА 125 в пределах нормы, у которых производилась УЗИ-ассистированная аспирация содержимого с последующей склеротерапией и цитологическим исследованием полученного аспирата (Таблица 2):

**Таблица 2 - Подгруппы пациенток с уровнем сывороточного СА 125 в пределах нормы**

Группа I	Подгруппа 1-1	Подгруппа 1-2
Уровень СА 125, МЕ/мл	0-35	0-35
Количество пациентов, n	69	11

2. Пациентки с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника без изменений в гистологической картине, но с повышением уровня онкомаркера СА 125 ( $n=35$ ) были разделены на три группы в зависимости от уровня сывороточного СА 125 (Таблица 3):

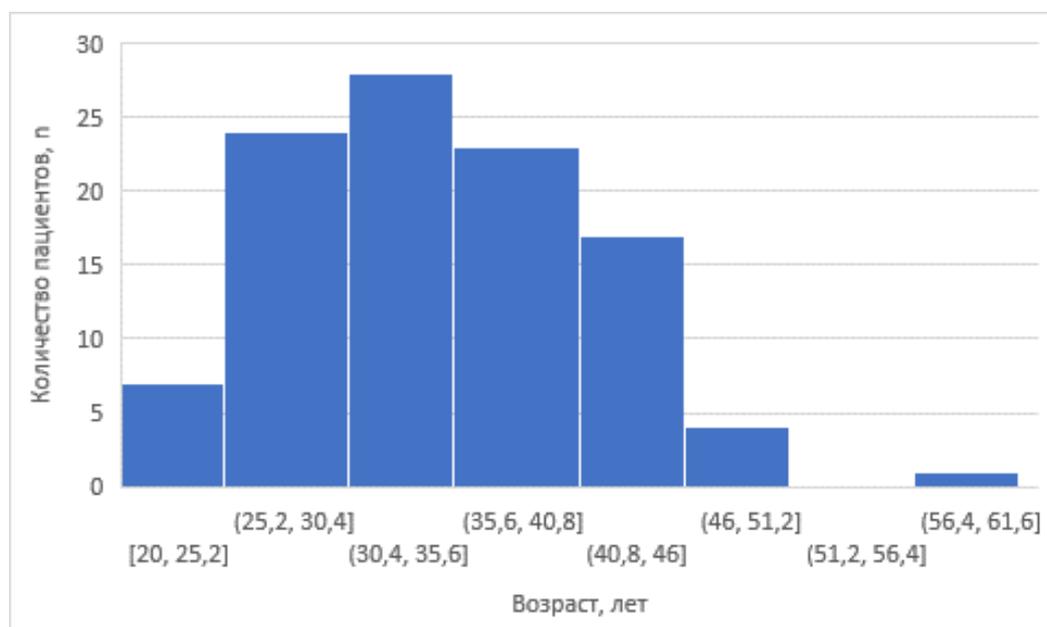
**Таблица 3 - Группы пациенток с повышенным уровнем сывороточного СА 125**

Группа	II	III	IV
Уровень СА 125, МЕ/мл	36-60	61-90	91-301
Количество пациентов, n	17	10	8

3. Пациентки с карциномами яичника представляли группу сравнения (V), включающими эндометриоидные, серозную high-grade (SET-типа) и серозные опухоли low-grade (n=13).

### 2.1 Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Возраст пациенток с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника составил от 20 до 59 лет (в среднем  $34,63 \pm 0,68$  лет), а пациенток с опухолями яичника от 25 до 83 лет (в среднем  $52,23 \pm 4,93$  лет) (Рисунок 1).

**Рисунок 1 - Распределение пациенток по возрасту**

Уровнями СА 125 в пределах нормы были приняты значения до 35 МЕ/мл включительно. Исследование сывороточного уровня СА 125 проводилось на

догоспитальном этапе с помощью иммунохемилюминесцентных анализаторов Architect 1000i (США) и Immulite 1000 (Япония). Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью аппаратов SONIXRP медицинской компании ULTRASONIX (Япония) и MyLab 70 компании ESAOTE (Италия), снабженных высокочастотными трансвагинальными датчиками (3 - 9 МГц).

Лапароскопию с цистэктомией производили с помощью лапароскопической аппаратуры компании Karl Storz (Германия) и «Азимут» (Российская Федерация). Пневмоперитонеум создавали путем инсуффляции углекислого газа, давление которого составляло не более 10 – 12 мм рт. ст. Давление и скорость потока газа регулировали автоматическим лапарофлатаром. Во всех наблюдениях применяли биполярную коагуляцию, санацию брюшной полости, аспирацию крови и ирригируемой жидкости на завершающем этапе операции. В качестве анестезиологического пособия использовали эндотрахеальный наркоз.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Гистологический и иммуногистохимический методы**

Операционный материал в виде удаленных доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника помещался в забуференный нейтральный 10% раствор формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки был залит в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов Sacura, окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование антител МСК, СК7, СК20, СК 8/18, Calretinin, EMA, Ki67, СЕА, Vimentin, Inhibin, WT1, p53, СА 125, *ARID1A*(BAF250a) проводилось с помощью иммуностейнеров «Leica Bond-maX» (Germany) (Таблица 4).

**Таблица 4 - Иммуногистохимические маркеры, применявшиеся в исследовании**

<b>Наименование</b>	<b>Клон</b>	<b>Разведение</b>	<b>Фирма производитель</b>
МСК	34bE12 Моноклон.	Ready to use	Cell Marque, США
СК7	OV-TL 12/30 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
СК20	Ks20.8 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
СК8/18	B22.1&B23.1 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
Calretinin	SP65 Поликлон.	Ready to use	Cell Marque, США
Ki-67	MIB-1 Моноклон.	Ready to use	Dako, Denmark
EMA	E29 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
CEA	CEA31 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
Vimentin	V9 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
Inhibin	R1 Моноклон.	1:100	Cell Marque, США
WT1	6F-H2 Моноклон.	1:500	Cell Marque, США
p53	D0-7 Моноклон.	Ready to use	Dako, Denmark
CA 125	OC125	1:500	Cell Marque, США
<i>ARID1A</i> (BAF250a)	O14497 Поликлон.	1:350	CUSABIO, США

### 2.2.2 Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров

Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования с указанными антителами осуществлялась с учетом локализации позитивных клеток (в эпителии эндометриоидных кистозных образований яичника) путем подсчета как количества окрашенных эпителиальных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (увеличение 400), так и интенсивности окрашивания. Полученные количественные результаты выражены в процентах, где 0 — отсутствие экспрессии, 1 — до 50% окрашенных клеток — очаговая экспрессия, 2 — более 50% окрашенных клеток — выраженная экспрессия маркера. Интенсивность цитоплазматической экспрессии маркера оценивалась в баллах, где 0 — отсутствие экспрессии, 1 — слабое (бледное) окрашивание клеток, 2 — умеренное окрашивание клеток, 3 — интенсивное (яркое) окрашивание клеток.

Пролиферативную активность по экспрессии Ki-67 оценивали следующим образом: 1) 0% - 20% — низкая пролиферативная активность, 2) 21% - 50% — умеренная пролиферативная активность, 51%-100% — высокая пролиферативная активность.

Экспрессию p53 при слабоположительной реакции рассматривали как соответствующую wild-type гена *TP53* (слабоположительное окрашивание), при тотально негативном или выраженном окрашивании свыше 80% ядер — mutant-type гена *TP53*.

### 2.2.3 Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме реального времени

Оценка мутаций в гене *KRAS* осуществлялась с помощью набора реагентов Real-time-PCR-KRAS-7M предназначенным для анализа 7 мутаций в 12 и 13 кодонах гена *KRAS* методом полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени с детекцией кривых плавления РеалБест-Генетика на амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Принцип метода основан на амплификации выбранного участка ДНК человека с последующей дедукцией кривых плавления гибридных комплексов продуктов ПЦР и специфичных зондов. Процесс амплификации заключается в повторяющихся циклах: температурная денатурация ДНК матрицы, отжиг праймеров комплементарными последовательностями ДНК-матрицы, синтез комплементарной цепи с этих праймеров Taq ДНК-полимеразой.

После реакции амплификации понижение температуры приводит к гибридизации специфичного ДНК-зонда с продуктом амплификации и к снижению уровня флуоресцентного сигнала в пробирке. В процессе температурного плавления образовавшихся дуплексов происходит высвобождение ДНК-зонда, несущего флуоресцентный краситель. В случае неполной комплементарности ДНК-зонда и выбранного участка ДНК температура плавления будет ниже, чем в случае полной комплементарности. Таким образом, для двух аллельных вариантов температуры плавления дуплексов зонда и продуктов амплификации отличаются, благодаря этому идентифицируется генотип (нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гетерозигота).

#### **2.2.4 Цитологический метод**

Жидкое содержимое доброкачественного эндометриоидного кистозного образования, полученного после УЗИ-ассистированной аспирации, помещали на предметные стекла и изготавливали мазки. Далее мазки подсушивали на воздухе, а затем окрашивали по методу Романовского. Окрашенные мазки исследовали с помощью микроскопа при увеличении x100, x400 и x1000.

#### **2.2.5 Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA, v.10.

Достоверность различий средних величин рассчитывали при помощи дисперсионного анализа. Связь между изучаемыми параметрами оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Также в расчете применяли непараметрические критерии Манн – Уитни ( $U$ ) и ранговый коэффициент корреляции Спирмана ( $r_s$ ), в тех случаях, когда использование методов параметрической статистики было некорректно. Количественные критерии оценки корреляционной связи представлены в Таблице 5.

**Таблица 5 – Количественные критерии оценки силы корреляционной связи**

Характер связи	Величина коэффициента корреляции	
	Прямая (+)	Обратная (–)
Отсутствует	0,0	0,0
Слабая	от 0,01 до 0,29	от –0,01 до –0,29
Средняя	от 0,3 до 0,69	от –0,3 до –0,69
Сильная	от 0,7 до 0,99	от –0,7 до –0,99
Полная	1,0	–1,0

Количественные данные представляли в виде  $Me (L-H)$ , где  $Me$  – медиана,  $L$  – 25 нижний квартиль,  $H$  – 75 верхний квартиль.

Различия считались статистически достоверными (статистически значимыми) при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Результаты собственного исследования

#### 3.1 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе I (подгруппа 1-1) (СА 125 = 0-35 МЕ/мл)

Возраст пациенток составил от 21 года до 59 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (98,1%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью. Индекс массы тела варьировал от 16,8 до 43 кг/м<sup>2</sup>, возраст менархе от 11 до 18 лет (в среднем 13,08±0,17 лет), день менструального цикла в момент операции от 4 до 32 день. Размеры ДЭКОЯ составили от 15 до 135 мм. У 6 пациенток при обследовании были обнаружены билатеральные ДЭКОЯ, что составило 8,69%. Результаты представлены в Таблице 6.

**Таблица 6 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы I (подгруппа 1-1)**

Группа	Возраст, лет	День цикла	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
I (СА 125 = 0-35 МЕ/мл), n=69	Me = 35 (L= 29,5, H= 40)	Me = 17 (L=10, H=22)	Me = 58 (L = 35,5, H = 85)	6	Me = 22,9 (L = 20, H = 26,55)

Среди сочетанных с ДЭКОЯ гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались эктопия шейки матки у 25 пациенток (42,4%), простая гиперплазия эндометрия у 3 (5,08%), бесплодие I у 2 (1,7%), лейомиома у 8 (13,6%), аденомиоз у 2 (1,7%), полип эндометрия у 7 (11,9%), полип эндоцервикса у 2 (1,7%), хронический сальпингоофорит у 4 (6,8%), апоплексия яичника у 1 (1,69%), параовариальная киста у 1 (1,69%), HSIL у 1 (1,69%). У 1 пациентки в анамнезе отмечена фиброаденома молочной железы (1,69%). У 10 (16,95%) пациенток не

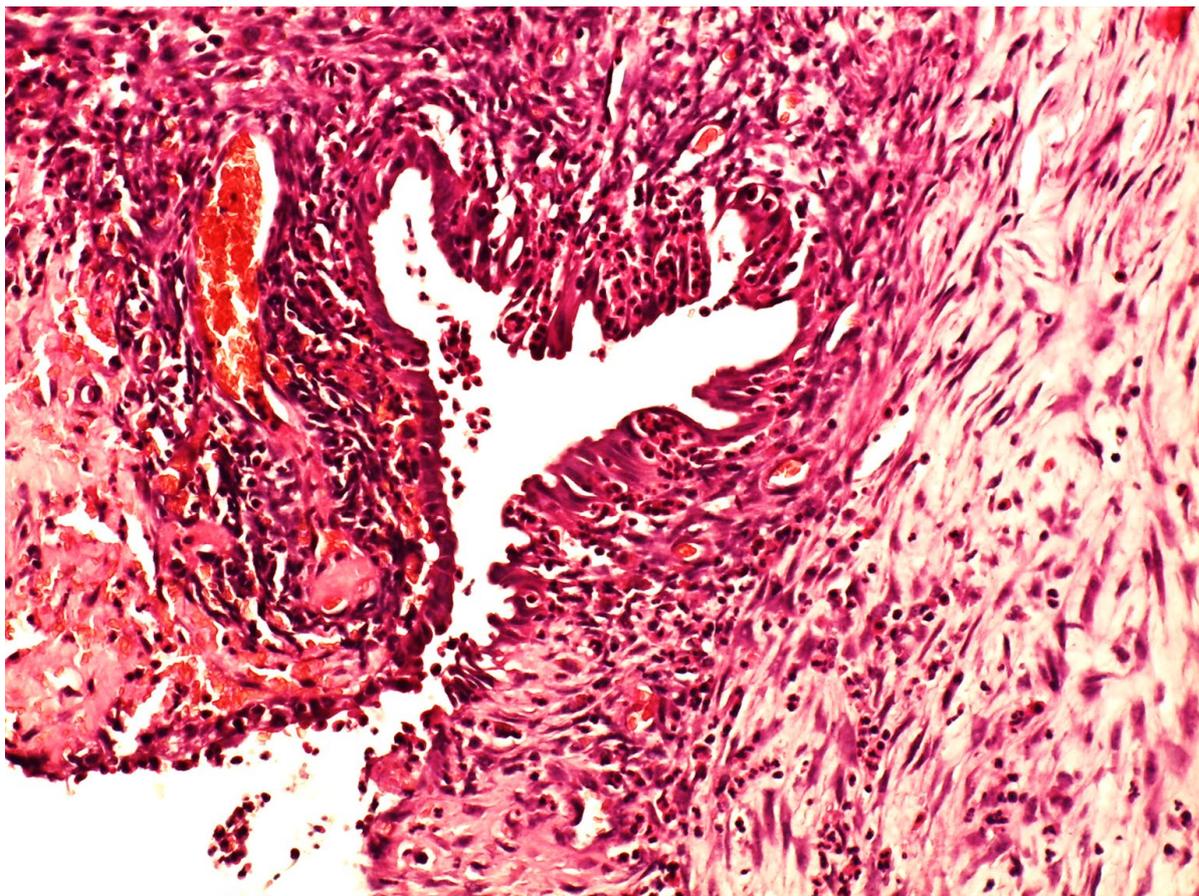
отмечалось сочетанной гинекологической патологией, а у 13 (22,03%) отмечалось более двух сочетанных заболеваний (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Сочетанная гинекологическая патология у пациенток группы I (подгруппа 1-1)**

### **3.2 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриодных кистозных образований яичника в группе I (подгруппа 1-1)**

При патоморфологическом исследовании эндометриодная киста яичника макроскопически представлена кистозным образованием с плотными стенками, на внутренней поверхности которой часто обнаруживаются давние кровоизлияния бурого цвета. При микроскопическом исследовании в стенках фрагментов эндометриодной кисты яичника определяется плотноволокнистая фиброзная ткань с очаговым или диффузным склерозом, а также участки гиалиноза, с наличием сидерофагов и гранул гемосидерина, свидетельствующими о давних кровоизлияниях. Эпителиальная выстилка эндометриодной кисты представлена эпителием эндометриодного типа с морфологическими признаками десквамации, а также атрофии (Рисунок 3).



**Рисунок 3 - Строение стенки ДЭКОЯ в группе I (подгруппа 1-1). Окраска гематоксилином и эозином, х200**

Сводные данные по экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в Таблице 7.

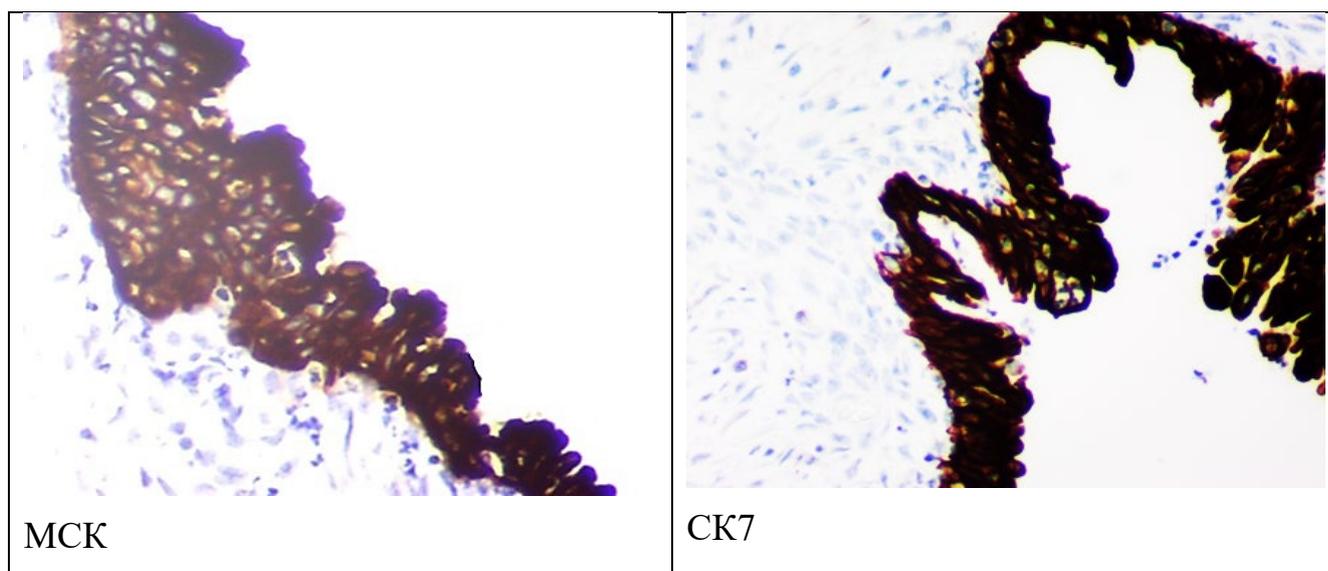
**Таблица 7 - Экспрессия иммуногистохимических маркеров в группе I (подгруппа 1-1)**

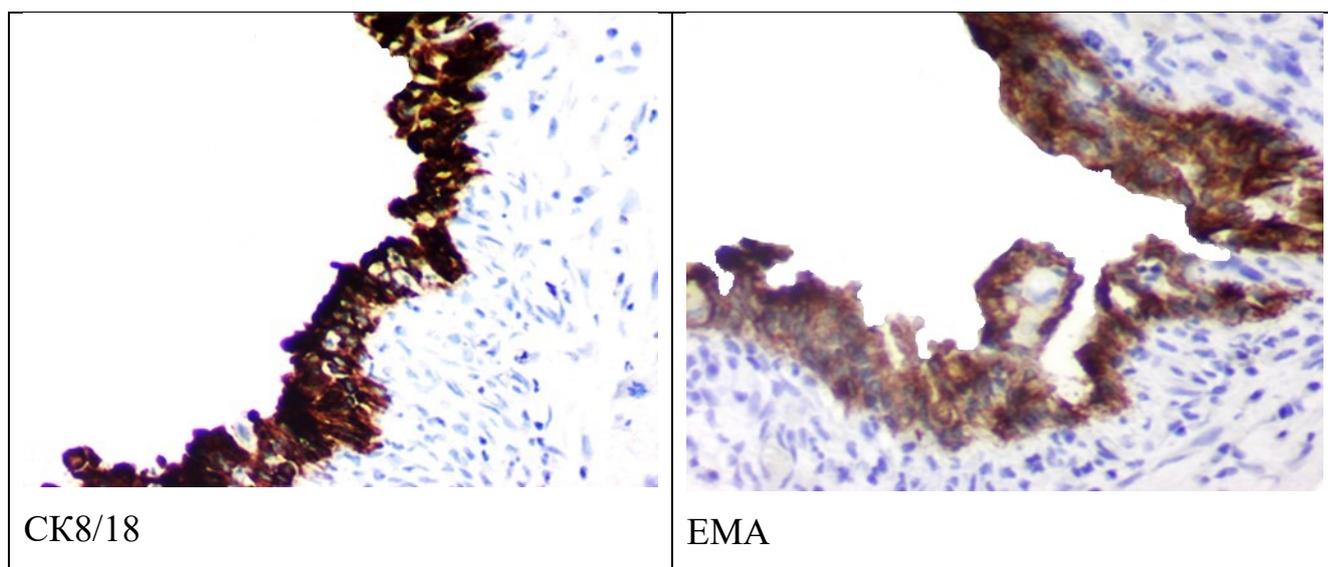
Наименование	Экспрессия
МСК	3+
СК7	3+
СК20	-
СК8/18	3+

Продолжение таблицы 7

Наименование	Экспрессия
Calretinin	-
Ki-67	1-2%
EMA	2+
CEA	-
Vimentin	-
Inhibin	-
WT1	Отсутствие экспрессии
p53	+ дикий тип
CA125	1-2+
ARID1A (BAF250a)	70-95%
Мутация гена <i>KRAS</i>	Выявлена в 1 случае при СА 125=31,1 МЕ/мл

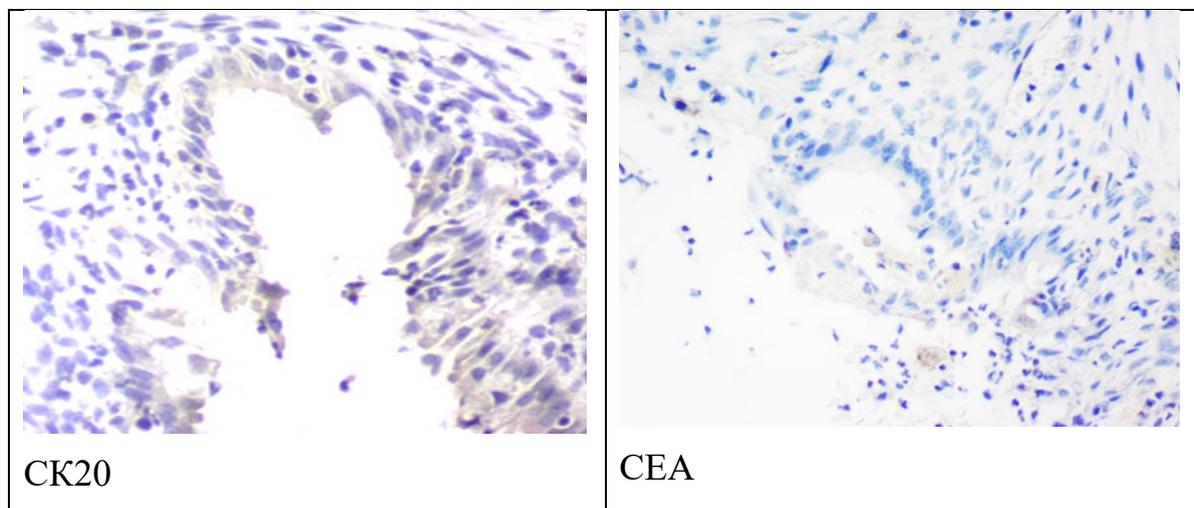
Цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, СК7, СК8/18, ЕМА в ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1) была выраженной (3+) во всех случаях (Рисунок 4).

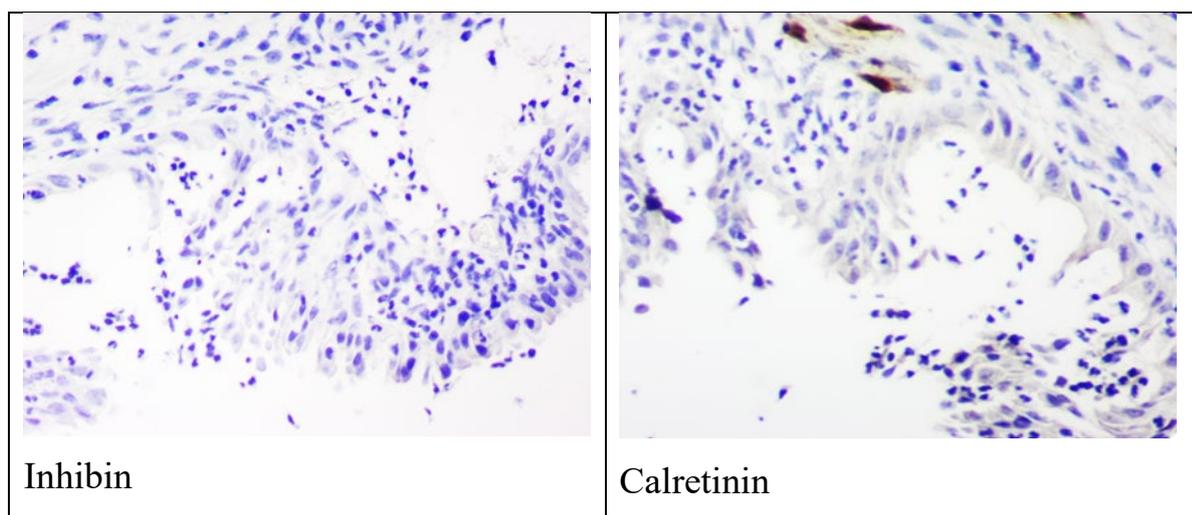




**Рисунок 4 - Выраженная цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, СК7, СК8/18, EMA, x200**

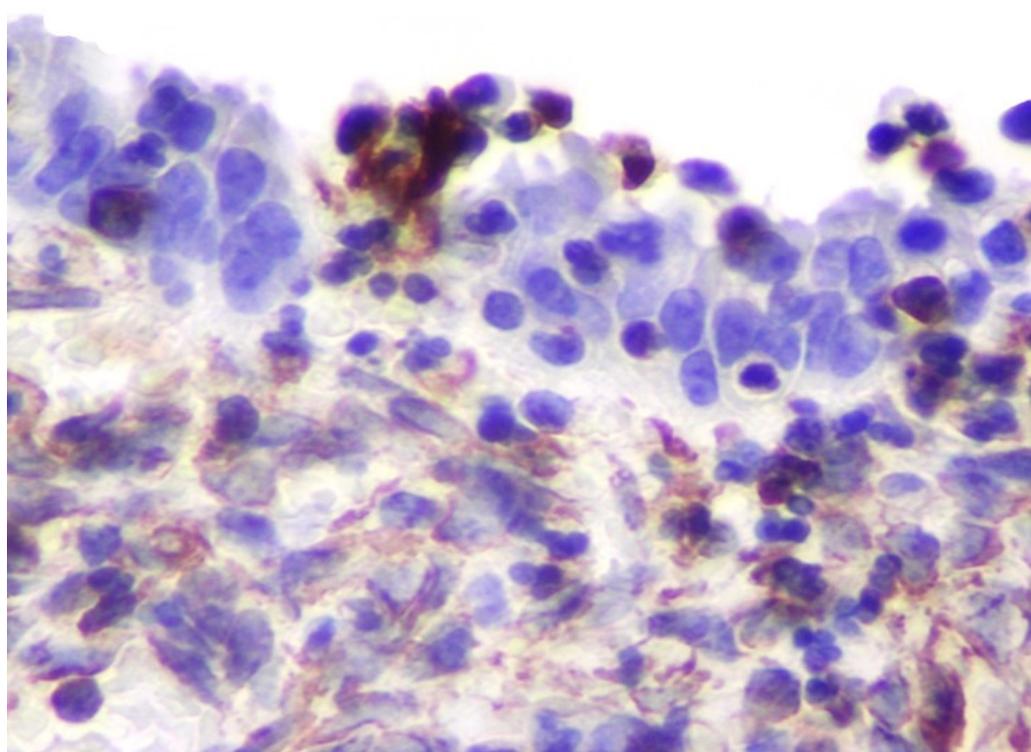
Экспрессия СК20, СЕА, Calretinin, Inhibin в эпителии ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1) была негативной (Рисунок 5).





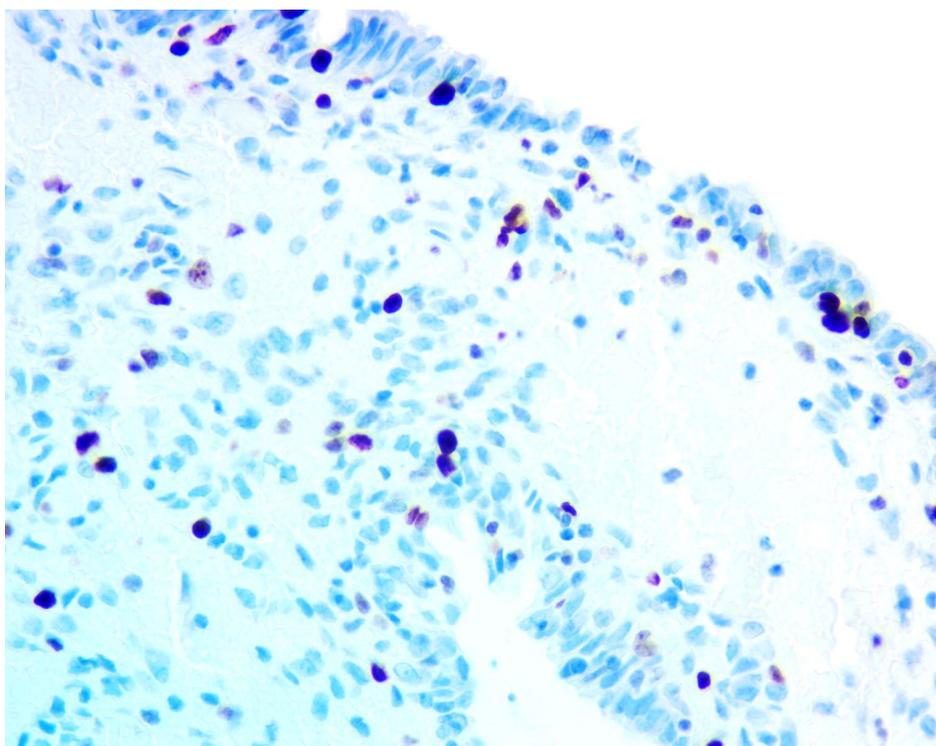
**Рисунок 5 - Негативная экспрессия CK20, СЕА, Calretinin, Inhibin, x200**

Экспрессия Vimentin в эпителии ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1) была негативной (Рисунок 6).



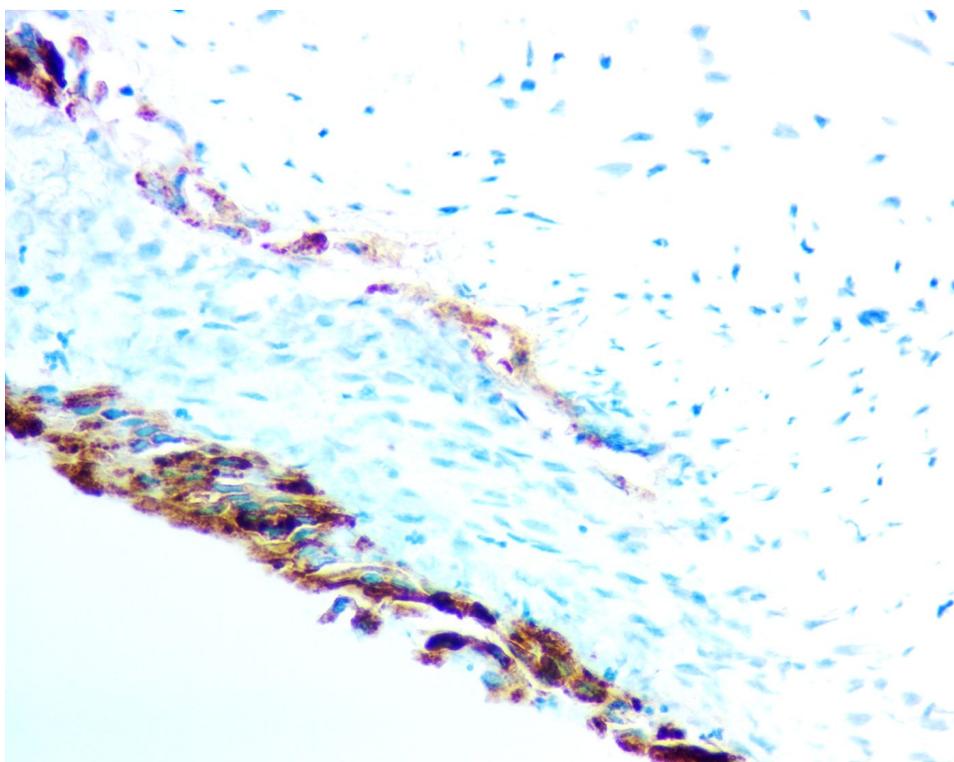
**Рисунок 6 - Негативная экспрессия Vimentin, x400**

Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki67 в ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1) составила 1-2% во всех наблюдениях (Рисунок 7).



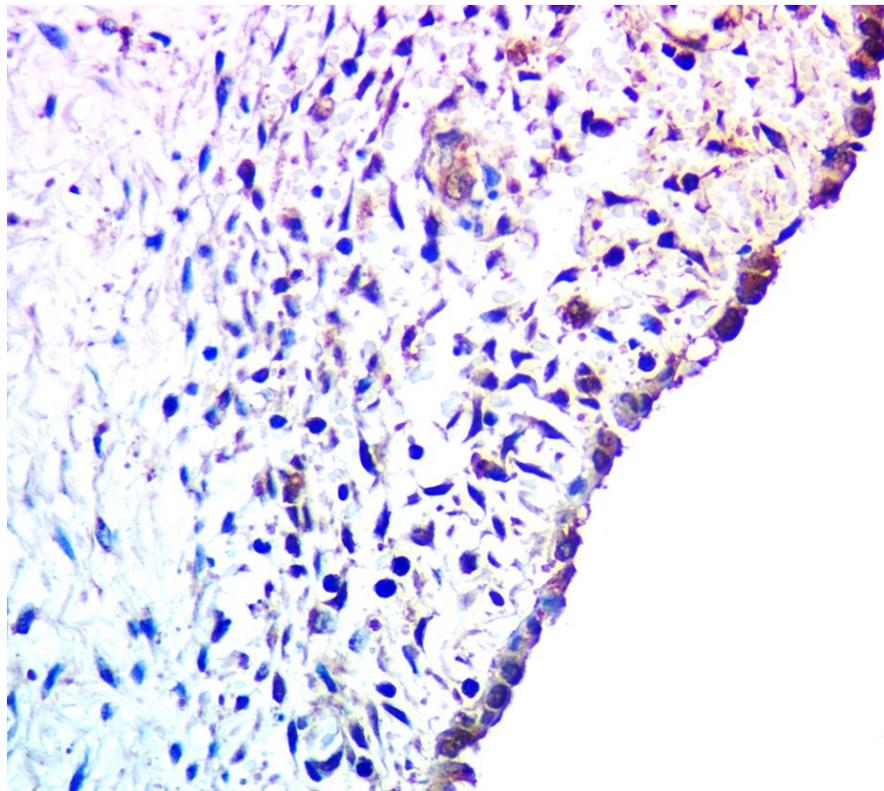
**Рисунок 7 - Ядерная экспрессия Ki-67 в единичных клетках эпителия ДЭКОЯ, x200**

Экспрессия иммуногистохимического маркера СА 125 была слабо выраженной (1+) (Рисунок 8).



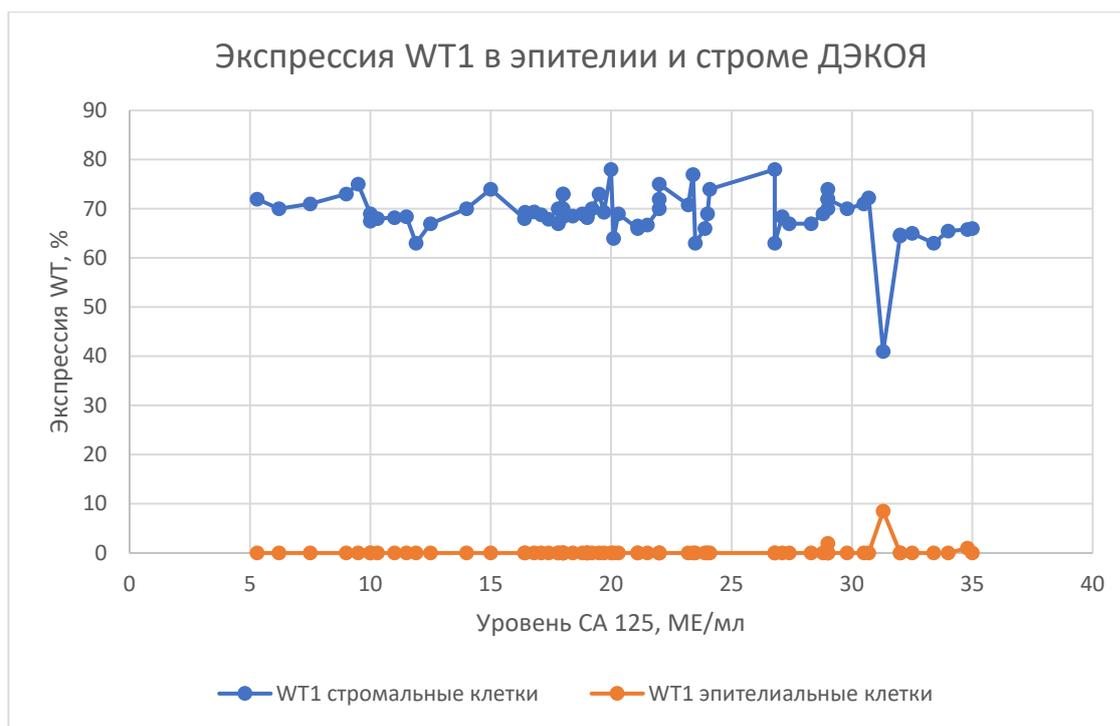
**Рисунок 8 - Слабо выраженная экспрессия СА 125 в ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1), x200**

Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) составила 70-95% (в среднем  $82,2\pm 0,9\%$ ) в ДЭКОЯ группы I (подгруппы 1-1) и не зависела от уровня сывороточного СА 125 (Рисунок 9).

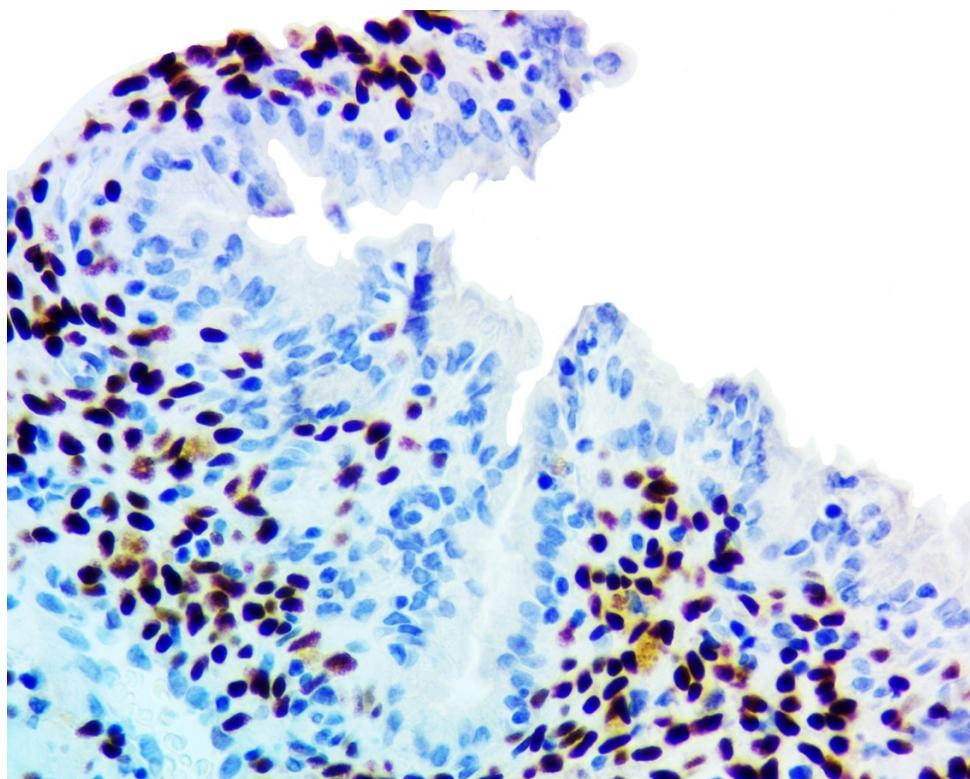


**Рисунок 9 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в ДЭКОЯ группы I (подгруппа 1-1), x200**

У пациенток группы I (подгруппы 1-1) ядерная экспрессия WT1 в эпителии ДЭКОЯ преимущественно была негативной, с единичными случаями, в которых наблюдалась положительная ядерная экспрессия в отдельных клетках эпителиа и составляла до 2% (в среднем 0,03%), в клетках стромы во всех случаях отмечалась положительная ядерная экспрессия в 63-78% (в среднем в  $69,7\pm 0,4\%$ ) (Рисунок 10, 11).

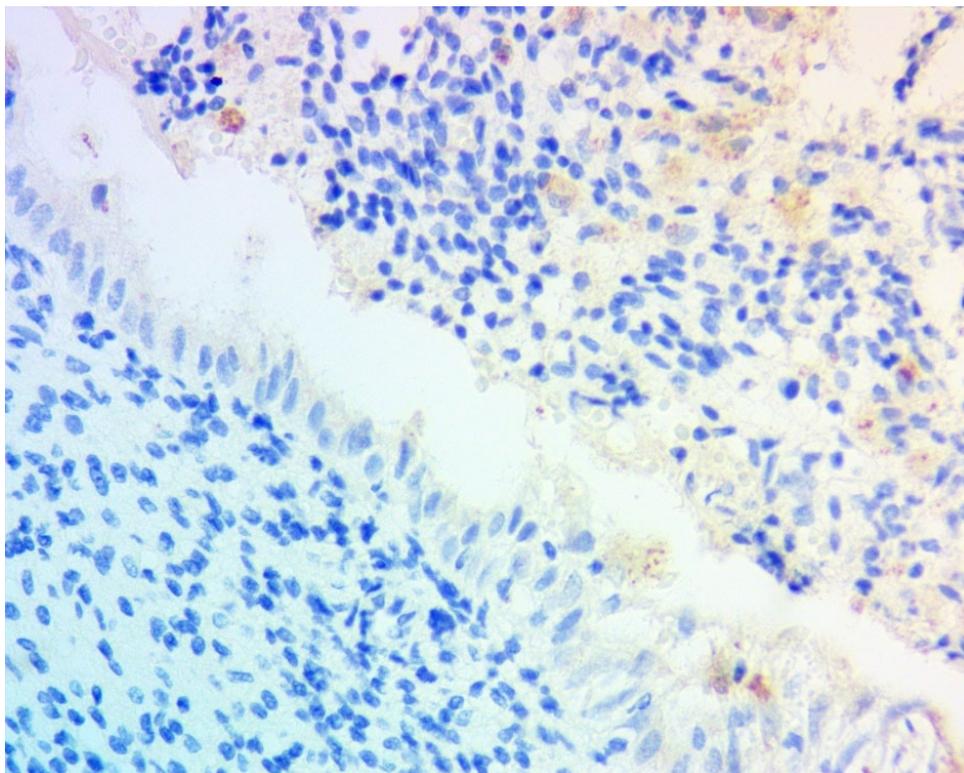


**Рисунок 10 - Ядерная экспрессия WT1 в строме и эпителии ДЭКОЯ группы I (подгруппа 1-1)**

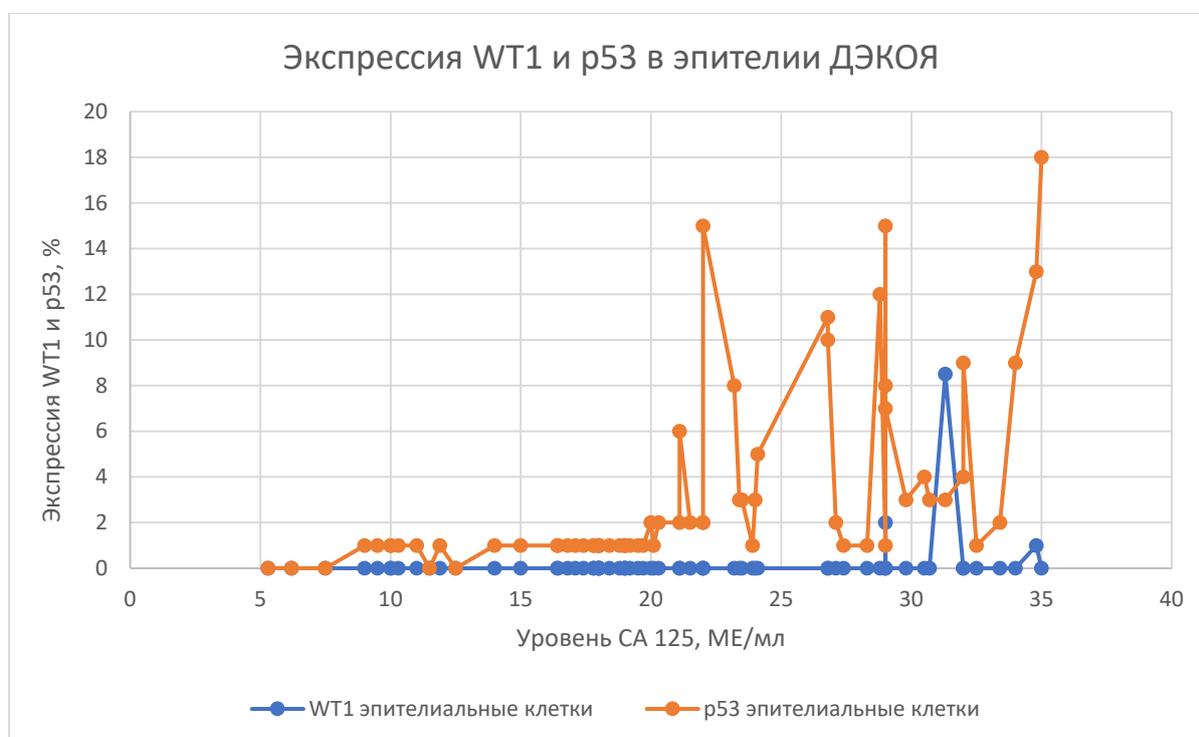


**Рисунок 11 - Ядерная экспрессия WT1 негативная в эпителии и положительная в строме ДЭКОЯ группы I (подгруппа 1-1), x400**

Ядерная экспрессия протеина p53 была преимущественно wild-type и составила от 0 до 15% (в среднем  $2,6 \pm 0,5\%$ ) (Рисунок 12,13).



**Рисунок 12 - Ядерная экспрессия p53 в единичных ядрах в эпителии ДЭКОЯ в группе I (подгруппа 1-1), x400**



**Рисунок 13 - Экспрессия WT1 и p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе I (подгруппа 1-1)**

При исследовании мутации гена *KRAS* в группе I (подгруппы 1-1) не было выявлено ни одной мутации.

### 3.3 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе I (подгруппа 1-2)

Возраст пациенток составил от 32 до 45 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (96,4%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью. Индекс массы тела варьировал от 18,4 до 44,3 кг/м<sup>2</sup>, возраст менархе от 11 до 14 лет (в среднем 12,72±0,27 лет), день менструального цикла на момент операции от 13 до 22 дня. Уровень сывороточного СА 125 был в пределах нормы, от 14 до 28 МЕ/мл (в среднем 19,3±1,4). Размеры ДЭКОЯ составили от 20 до 30 мм. Результаты представлены в Таблице 8.

**Таблица 8 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы I (подгруппа 1-2)**

Группа	Возраст, лет	День цикла	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
I (подгруппа 2) (СА 125 = 14-28 МЕ/мл), n=11	Me = 41 (L = 35, H = 43,5)	Me = 18 (L = 16,5, H = 20)	Me = 27 (L = 24,5, H = 30)	-	Me = 24,9 (L = 22,95, H = 34,55)

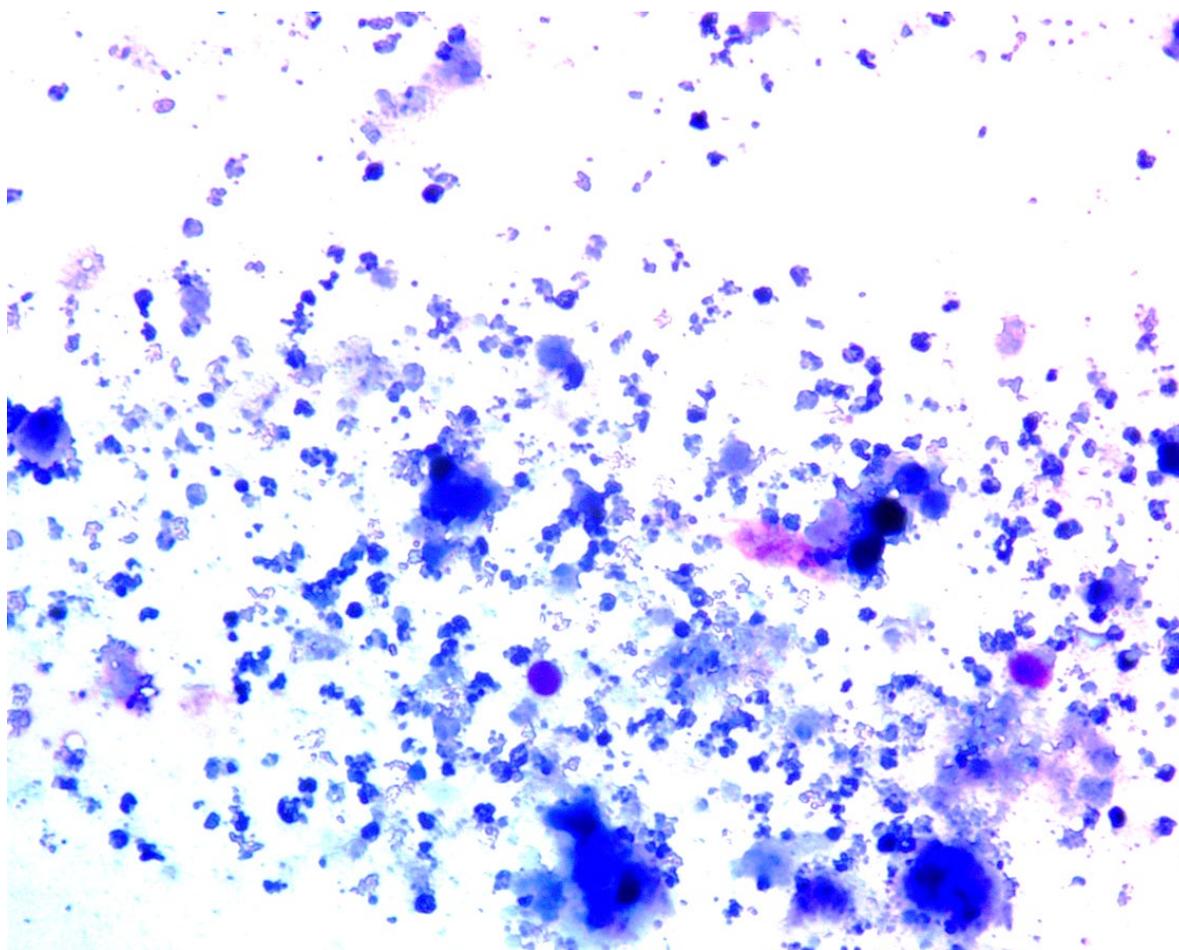
Среди сочетанных с ДЭКОЯ гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались эктопия шейки матки у 6 пациенток (54,5%), лейомиома у 3 (27,3%), полип эндометрия у 3 (27,3%), кроме того, у 1 пациентки была внематочная беременность в анамнезе (9%). У 1 пациентки была диагностирована фиброаденома молочной железы (9%). У 3 (27,3%) пациенток не отмечалось сочетанной гинекологической патологии (Рисунок 14).



**Рисунок 14 - Сочетанная гинекологическая патология у пациентов с ДЭКОЯ в группе I (подгруппа 1-2)**

### **3.4 Цитологическая характеристика доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника в группе I (подгруппа 1-2)**

При цитологическом исследовании аспираты эндометриоидных кистозных образований яичника преимущественно состояли из лизированных эритроцитов, скоплений гранул гемосидерина, рассеянных макрофагов, сидерофагов в большом количестве. Эпителиальные клетки стенки эндометриоидного кистозного образования яичника наблюдались в 10% случаев, были представлены единичными клетками или небольшими группами, без признаков атипии, с нормальным ядерно-цитоплазматическим соотношением, ровным контуром ядерной мембраны (Рисунок 15).



**Рисунок 15 - Цитологический препарат аспирата ДЭКОЯ из группы I (подгруппа 1-2). Окраска по Романовскому, x200**

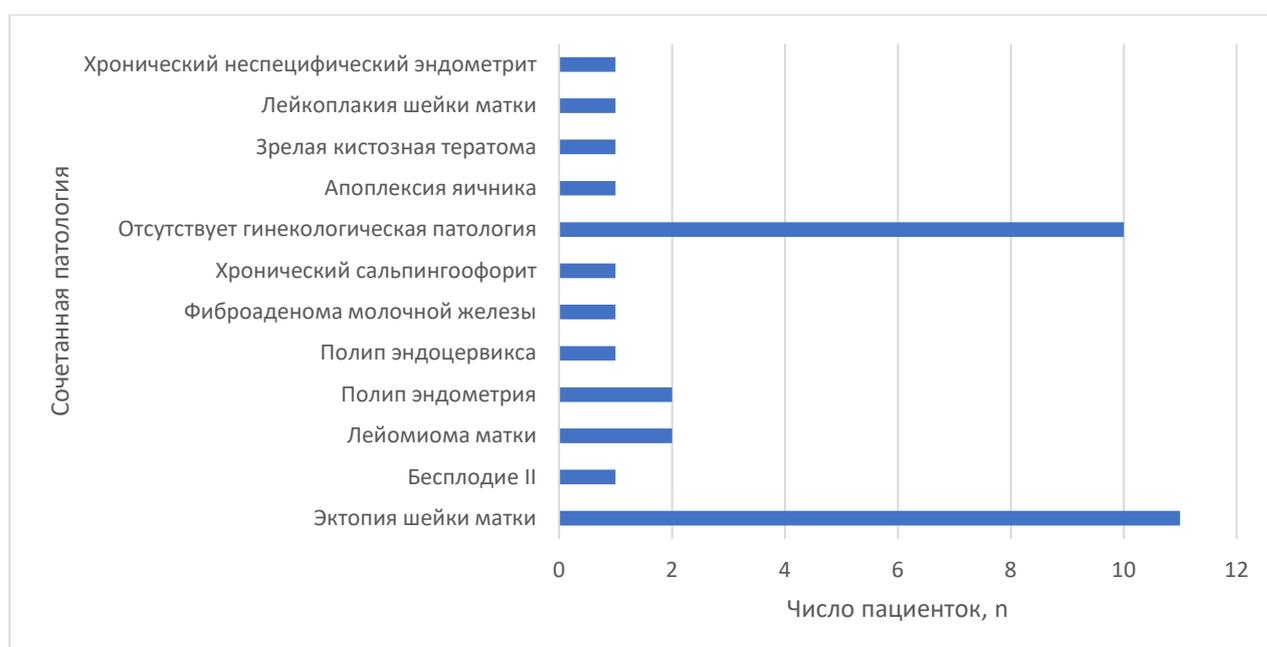
### **3.5 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе II (СА 125 = 36-60 МЕ/мл)**

Возраст пациенток составил от 27 до 48 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (96%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью. Индекс массы тела варьировал от 17 до 31,9 кг/м<sup>2</sup>, возраст менархе от 12 до 14 лет (в среднем 13,12±0,19 лет), день менструального цикла на момент операции от 7 до 25 дня. Размеры ДЭКОЯ составили от 18 до 94 мм. У 3 пациенток при обследовании были обнаружены билатеральные ДЭКОЯ, что составило 17,65%. Результаты представлены в Таблице 9.

**Таблица 9 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы II**

Группа	Возраст, лет	День цикла	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
II (СА 125=36-60 МЕ/мл), n=17	Me = 36 (L = 31, H = 40)	Me = 16 (L= 13, H = 19)	Me = 35 (L = 36, H = 80)	3	Me = 23 (L = 20,6, H = 26,9)

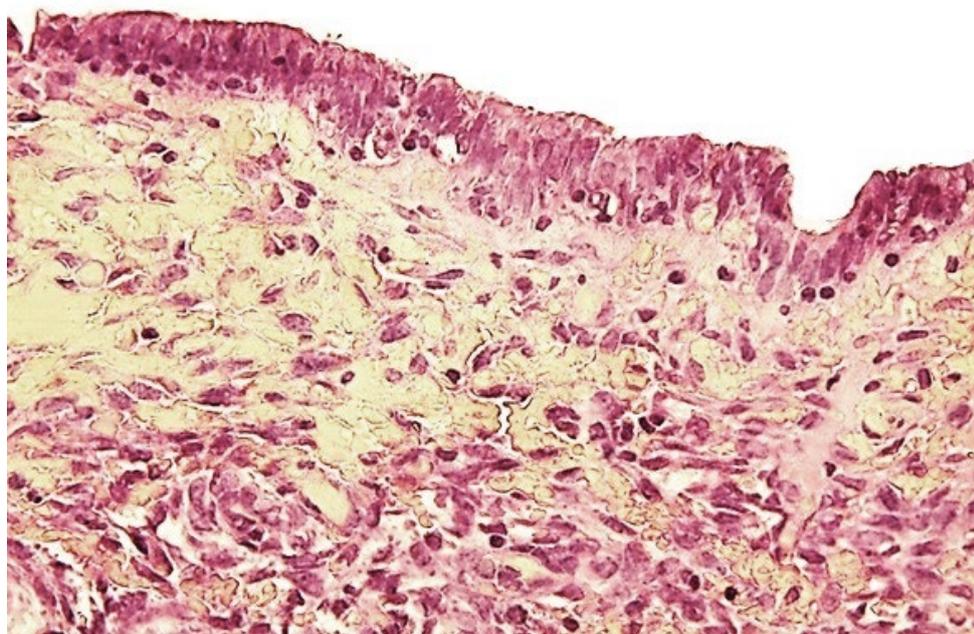
Среди сочетанных с ДЭКОЯ гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались эктопия шейки матки у 11 пациенток (40,7%), бесплодие II у 1 (3,7%), лейомиома у 2 (7,4%), полип эндометрия у 2 (7,4%), полип эндоцервикса у 1 (3,7%), хронический сальпингоофорит у 1 (3,7%), кроме того встречались зрелая кистозная тератома у 1 пациентки (3,7%), лейкоплакия шейки матки у 1 пациентки (3,7%), хронический неспецифический эндометрит у 1 пациентки (3,7%). У 1 пациентки в анамнезе отмечена фиброаденома молочной железы (3,7%). У 10 (37%) пациенток не отмечалось сочетанной гинекологической патологии, а у 5 (18,5%) отмечалось более двух сочетанных заболеваний (Рисунок 16).



**Рисунок 16 - Сочетанная гинекологическая патология у пациенток с ДЭКОЯ в группе II**

### **3.6 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриoidных кистозных образований яичника в группе II (СА 125 = 36-60 МЕ/мл)**

При патоморфологическом исследовании эндометриoidная киста яичника макроскопически представлена кистозным образованием с плотными стенками, на внутренней поверхности которой часто обнаруживаются давние кровоизлияния бурого цвета. При микроскопическом исследовании в стенках фрагментов эндометриoidной кисты яичника определяется плотноволокнистая фиброзная ткань с очаговым или диффузным склерозом, а также участки гиалиноза, с наличием сидерофагов и гранул гемосидерина, свидетельствующими о давних кровоизлияниях. Эпителиальная выстилка эндометриoidной кисты представлена эпителием эндометриoidного типа (Рисунок 17).



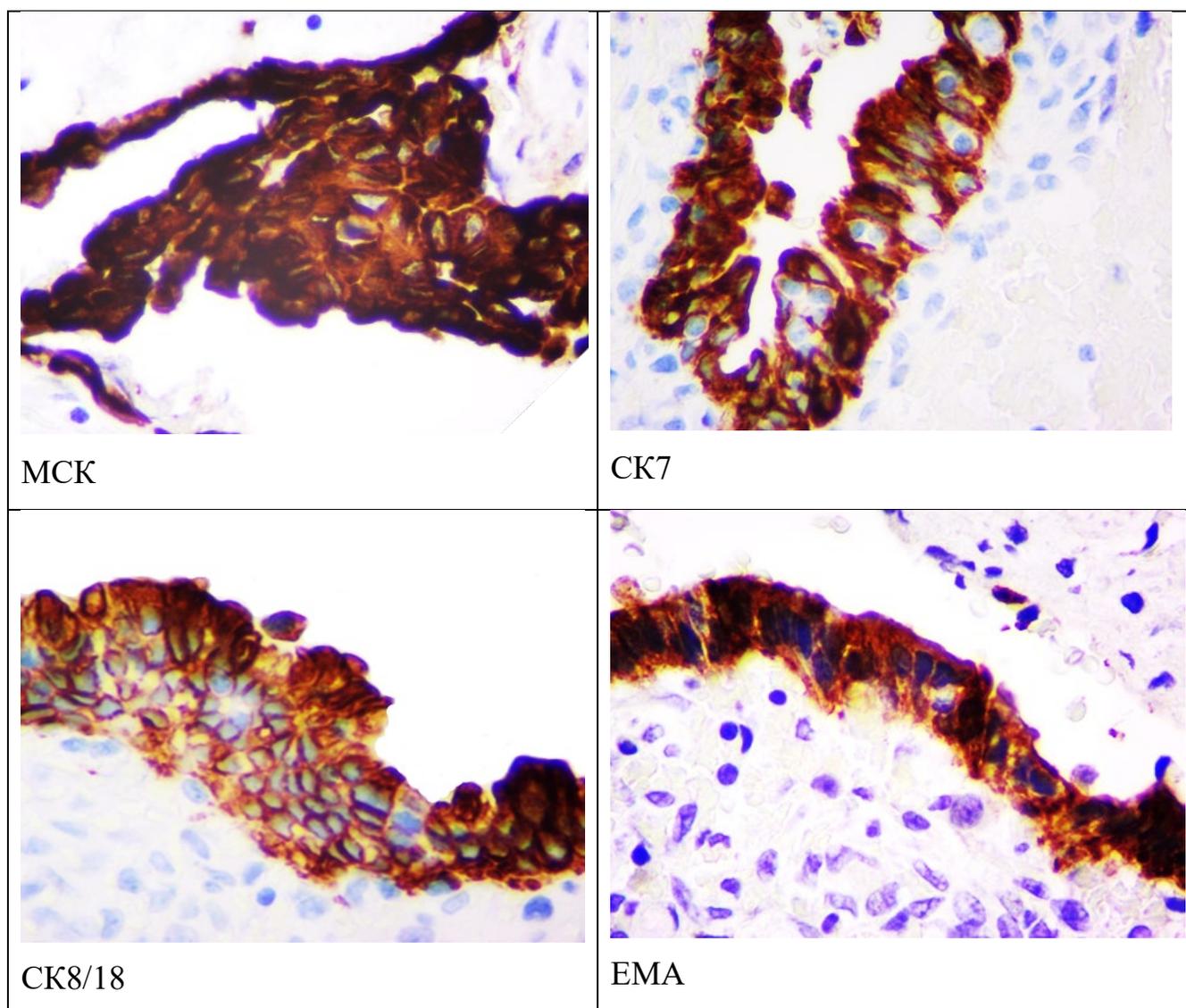
**Рисунок 17 - Строение стенки ДЭКОЯ в группе II. Окраска гематоксилином и эозином, x200**

Сводные данные по экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в Таблице 10.

**Таблица 10 - Экспрессия иммуногистохимических маркеров в группе II**

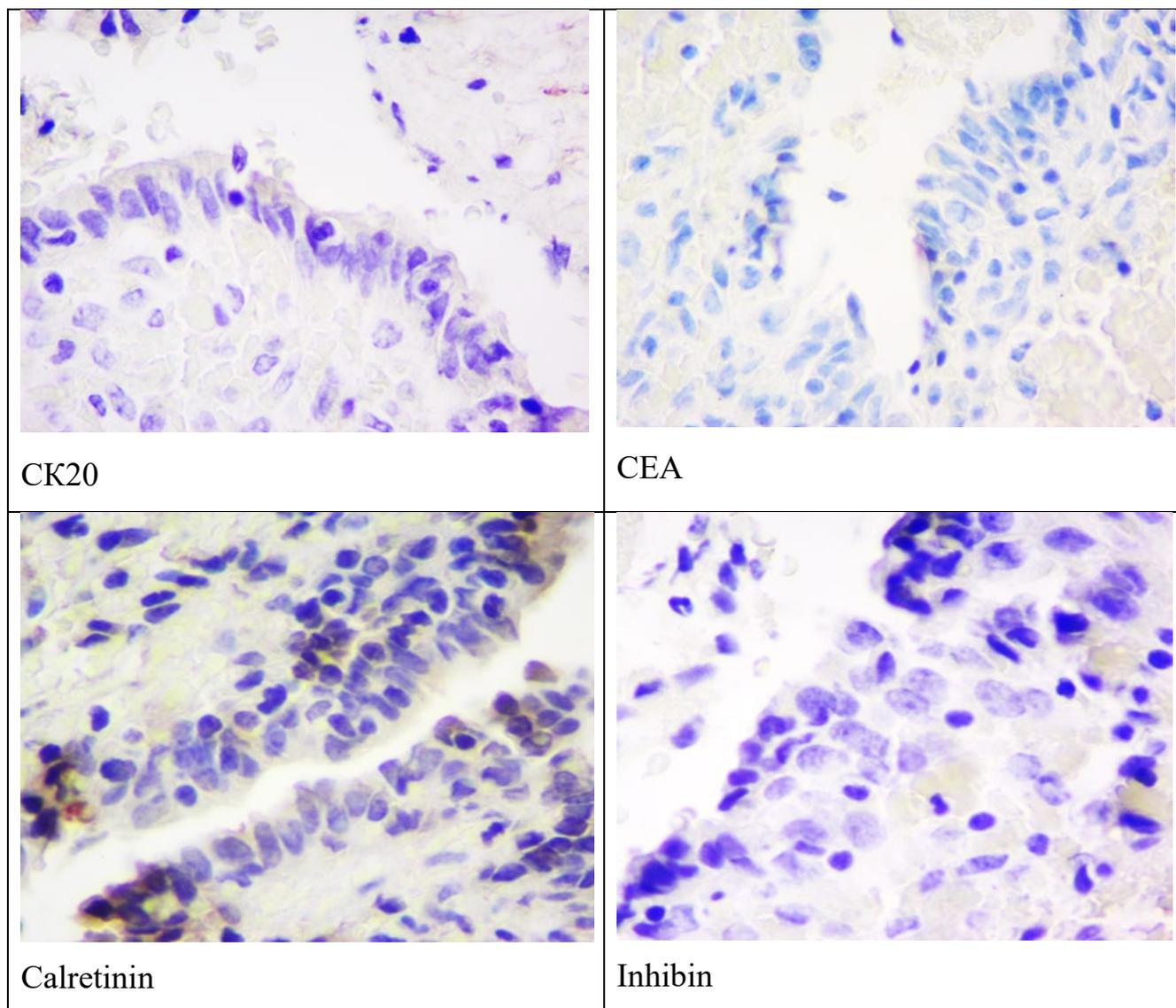
Наименование	Экспрессия
МСК	3+
СК7	3+
СК20	-
СК8/18	3+
Calretinin	-
Ki-67	1-2%
EMA	2+
CEA	-
Vimentin	-
Inhibin	-
WT1	Отсутствие экспрессии
p53	+ дикий тип
CA125	2-3+
ARID1A (BAF250a)	70-96%
Мутация гена <i>KRAS</i>	отсутствует

Цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, СК7, СК8/18, ЕМА в ДЭКОЯ группы II была выраженной во всех случаях (3+) (Рисунок 18).

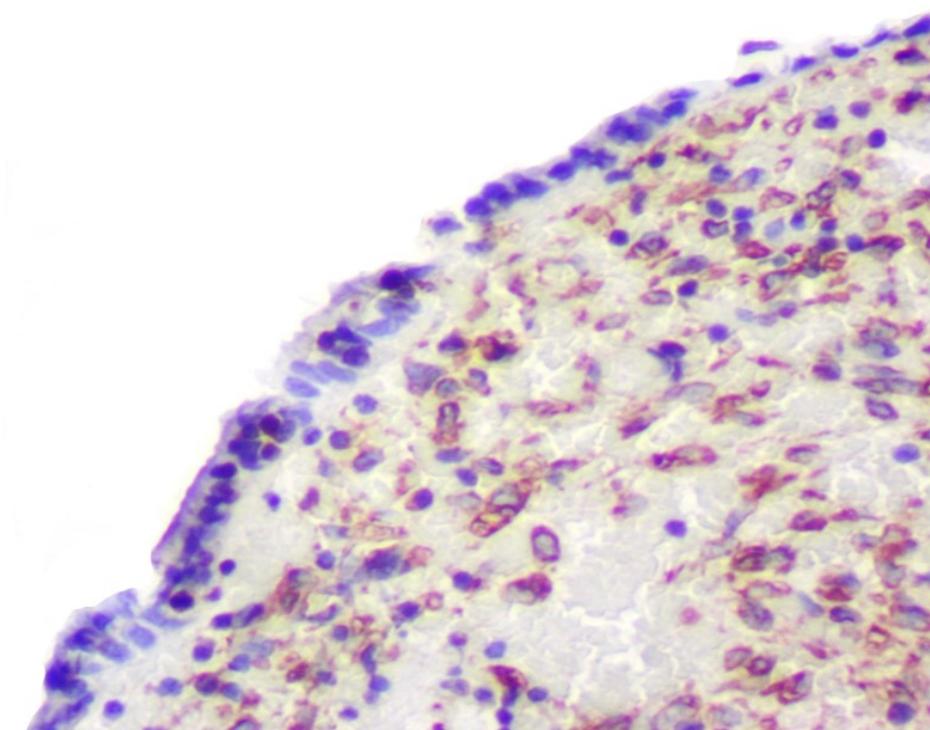


**Рисунок 18 - Выраженная цитоплазматическая экспрессия MCK, CK7, CK8/18, EMA, x400**

Экспрессия CK20, CEA, Calretinin, Inhibin, Vimentin в эпителии ДЭКОЯ была негативной (Рисунок 19,20).

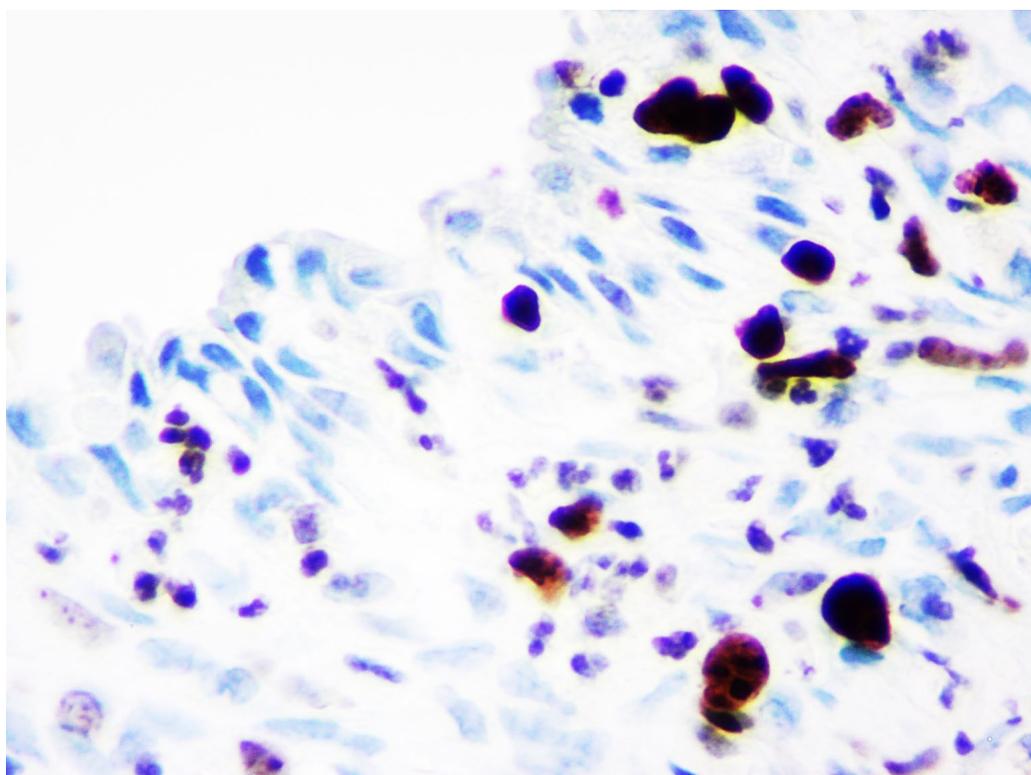


**Рисунок 19 - Негативная экспрессия CK20, CEA, Calretinin, Inhibin, x400**



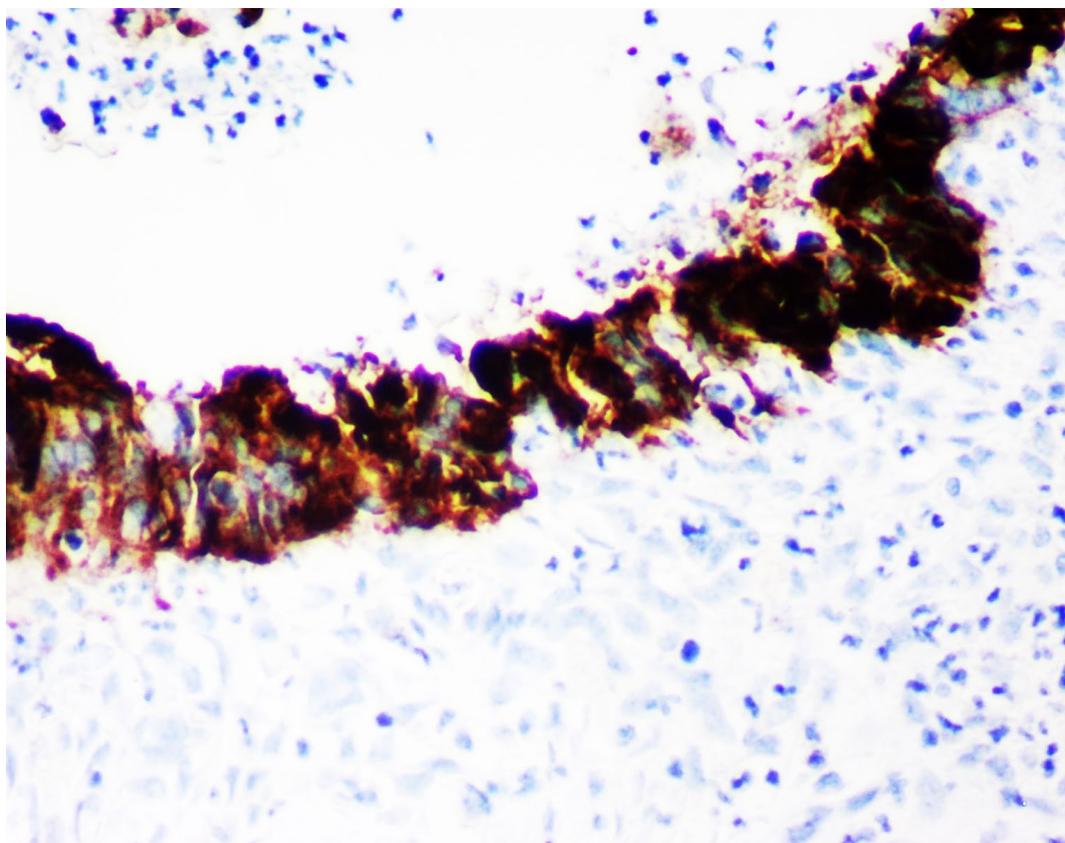
**Рисунок 20 - Негативная экспрессия Vimentin, x400**

Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki67 в ДЭКОЯ составила 1-2% во всех случаях (Рисунок 21).



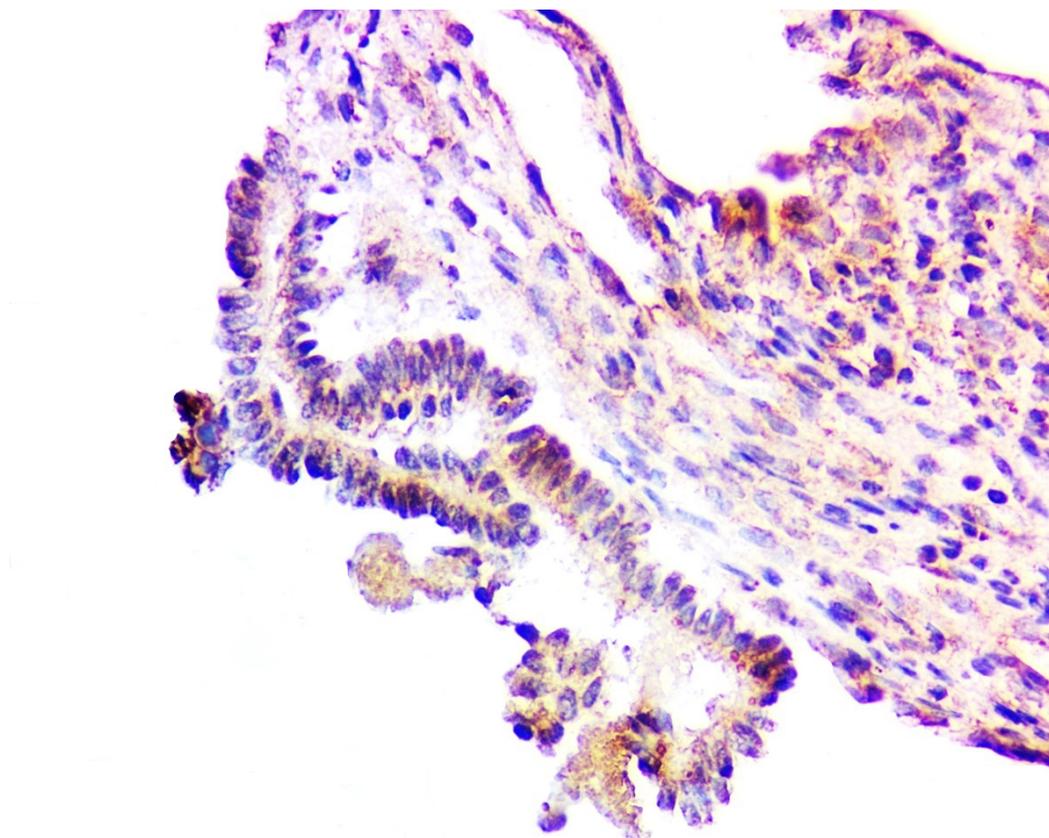
**Рисунок 21 - Ядерная экспрессия Ki-67 в ДЭКОЯ группы II, x400**

Экспрессия иммуногистохимического маркера СА 125 варьировала от умеренной до выраженной (2-3+) (Рисунок 22).



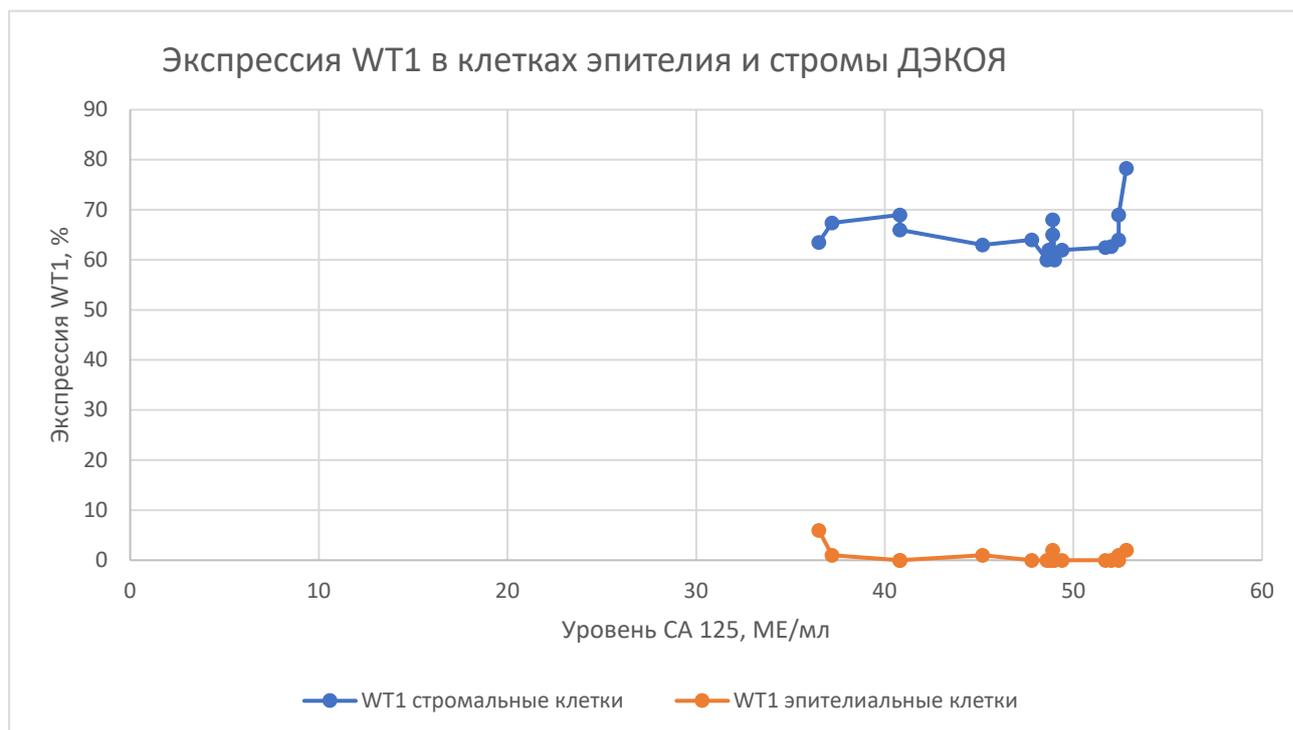
**Рисунок 22 - Выраженная экспрессия СА 125 в ДЭКОЯ группы II, х400**

Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) составила 70-96% (в среднем  $86,1 \pm 1,3\%$ ) в ДЭКОЯ группы II и не зависела от уровня сывороточного СА 125 (Рисунок 23).

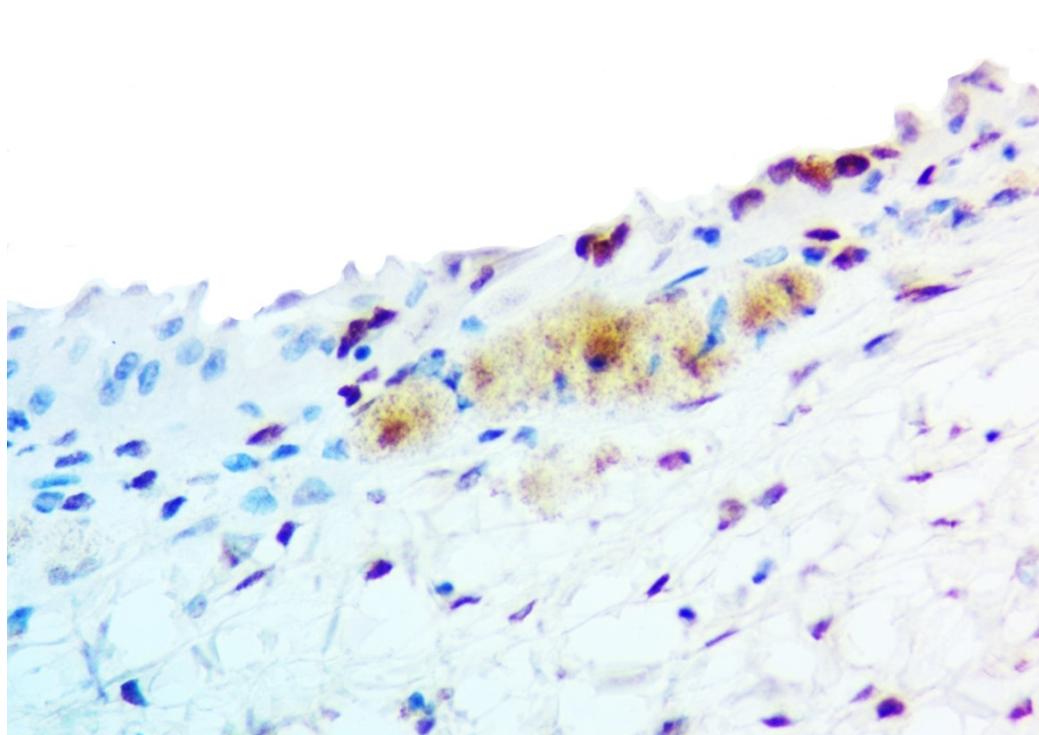


**Рисунок 23 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в ДЭКОЯ группы II, x400**

У пациенток группы II ядерная экспрессия WT1 в эпителии ДЭКОЯ преимущественно была негативной, с единичными случаями, в которых наблюдалась положительная ядерная экспрессия в отдельных клетках эпителия и составляла до 6% (в среднем  $0,76 \pm 0,37\%$ ), в клетках стромы во всех случаях отмечалась положительная ядерная экспрессия в 60-78,3% (в среднем в  $65,08 \pm 1,07\%$ ) (Рисунок 24,25).



**Рисунок 24 - Экспрессия WT1 в строме и эпителии ДЭКОЯ группы II**



**Рисунок 25 - Ядерная экспрессия WT1 в эпителии и строме ДЭКОЯ группе II, х400**

Экспрессия протеина p53 была преимущественно wild-type и составила от 1 до 54% (в среднем  $18,74 \pm 3,52\%$ ) (Рисунок 26,27).

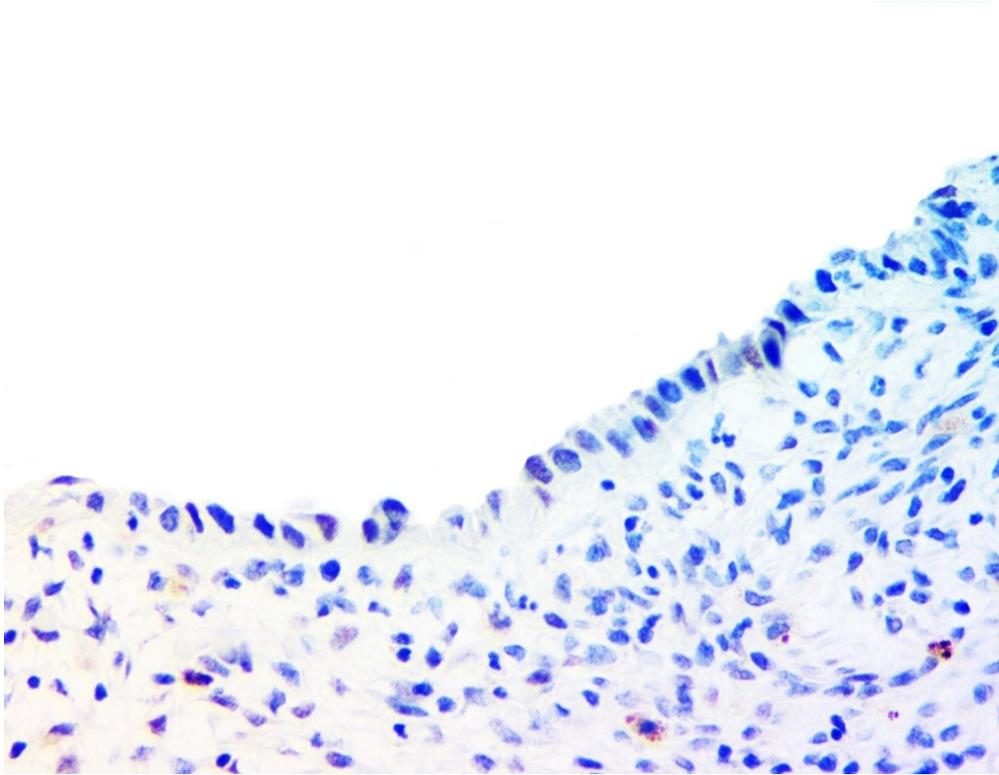


Рисунок 26 - Ядерная экспрессия p53 в единичных эпителиоцитах ДЭКОЯ в группе II, x400



Рисунок 27 - Экспрессия WT1 и p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе II

При исследовании мутации гена *KRAS* в группе II был выявлен один случай мутации G12S, что составило 5,9%, при этом уровень сывороточного маркера СА 125 составил 31,3 МЕ/мл.

### 3.7 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе III (СА 125 = 61-90 МЕ/мл)

Возраст пациенток составил от 27 до 49 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (98%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью. Индекс массы тела варьировал от 17,22 до 27,7 кг/м<sup>2</sup>, возраст менархе от 11 до 17 лет (в среднем 13,1±0,53 лет), день менструального цикла на момент операции от 6 до 34 дня. Размеры ДЭКОЯ составили от 25 до 135 мм. У 3 пациенток при обследовании были обнаружены билатеральные ДЭКОЯ, что составило 30%. Результаты представлены в Таблице 11.

**Таблица 11 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы III**

Группа	Возраст, лет	День цикла	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
III (СА 125=61-90 МЕ/мл), n=10	Me = 33,5 (L = 29, H = 36,75)	Me= 21,5 (L=13,5, H=27,25)	Me = 63,5 (L = 55,5, H = 80,75)	3	Me = 19,75 (L = 18,23, H = 21,38)

Среди сочетанных с ДЭКОЯ гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались эктопия шейки матки у 2 пациенток (20%), простая гиперплазия эндометрия у 1 (10%), лейомиома у 1 (10%). У 1 пациентки в анамнезе отмечена фиброаденома молочной железы (10%). У 5 (50%) пациенток не отмечалось сочетанной гинекологической патологии (Рисунок 28).

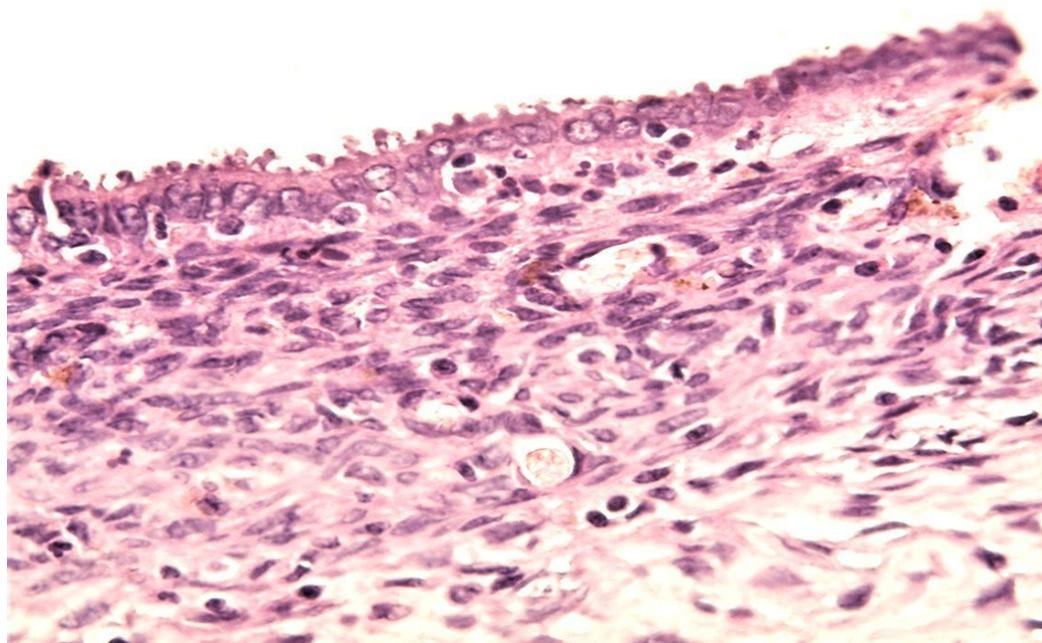


**Рисунок 28 - Сочетанная гинекологическая патология у пациентов с ДЭКОЯ в группе III**

### **3.8 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриодных кистозных образований яичника в группе III (СА 125 = 61-90 МЕ/мл)**

При патоморфологическом исследовании эндометриодная киста яичника макроскопически представлена кистозным образованием с плотными стенками, на внутренней поверхности которой обнаруживаются давние кровоизлияния бурого цвета. При микроскопическом исследовании в стенках фрагментов эндометриодной кисты яичника определяется плотноволокнистая фиброзная ткань с очаговым или диффузным склерозом, а также участки гиалиноза, с наличием сидерофагов и гранул гемосидерина, свидетельствующими о давних кровоизлияниях. Эпителиальная выстилка эндометриодной кисты представлена эпителием эндометриодного типа с морфологическими признаками очаговой серозной метаплазии: клетки серозного эпителия имели более уплощенную форму по сравнению с эндометриодными клетками, ядерно-цитоплазматическое

соотношение несколько увеличено в сторону ядра, отмечалось отсутствие ресничек на апикальном крае (Рисунок 29).



**Рисунок 29 - Строение стенки ДЭКОЯ в группе III. Окраска гематоксилином и эозином, x400**

Сводные данные по экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в Таблице 12.

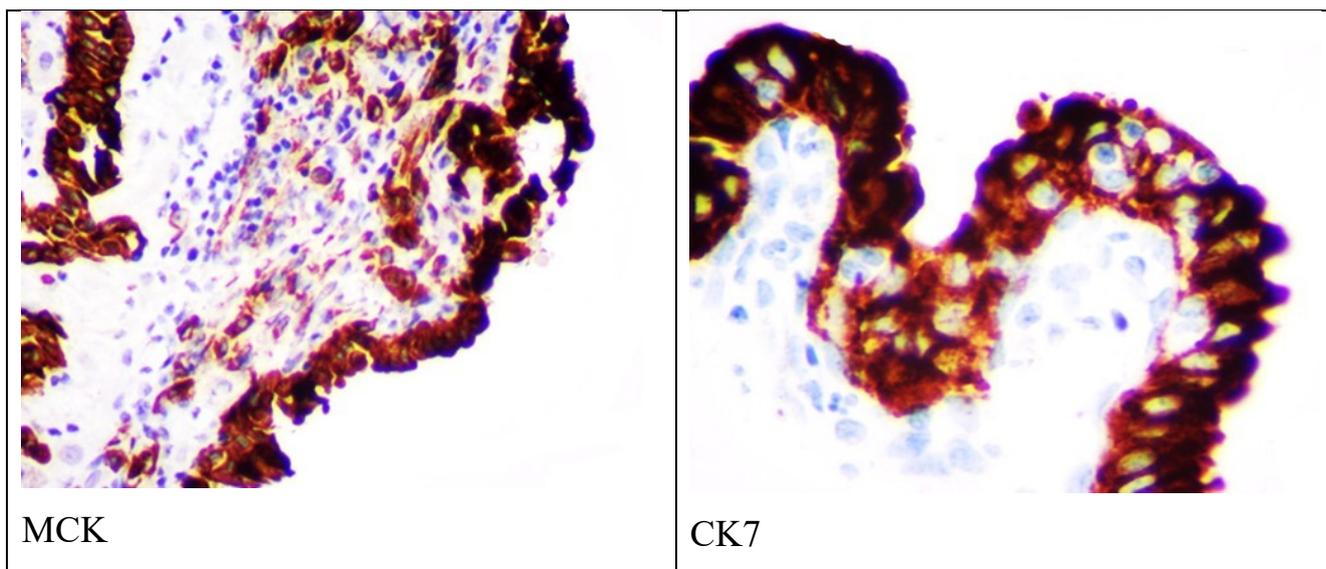
**Таблица 12 - Экспрессия иммуногистохимических маркеров в группе III**

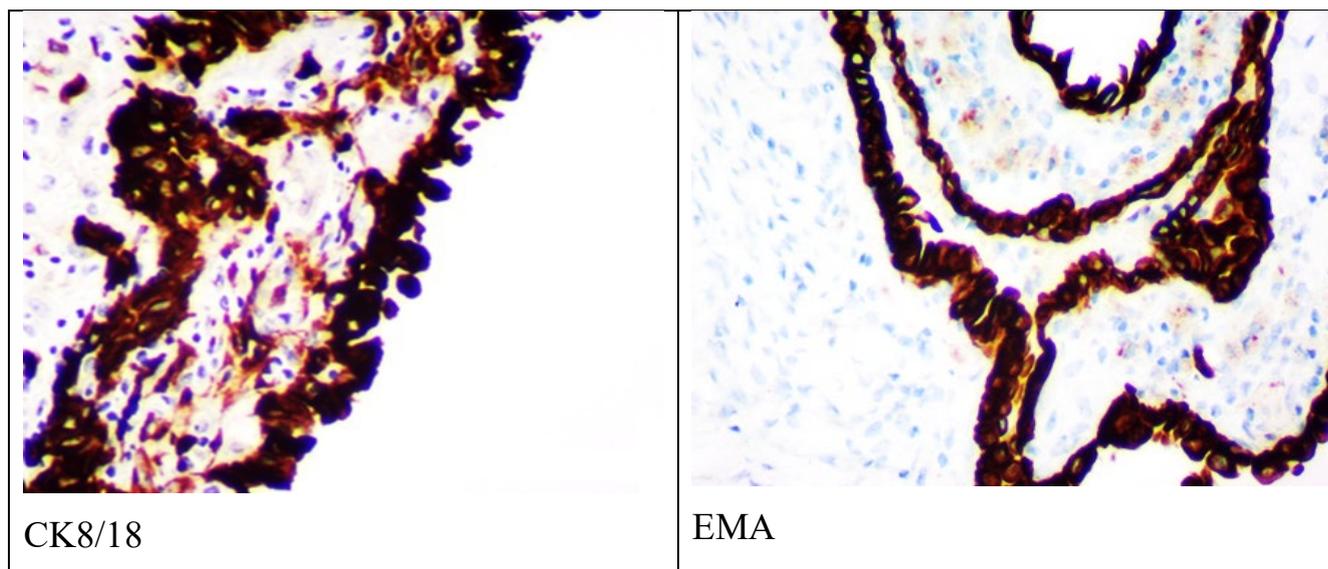
Наименование	Экспрессия
МСК	3+
СК7	3+
СК20	-
СК8/18	3+
Calretinin	-
Ki-67	1-3%
EMA	2+

Продолжение таблицы 12

Наименование	Экспрессия
CEA	-
Vimentin	-
Inhibin	-
WT1	Положительная экспрессия в среднем $20,7 \pm 6,4\%$
p53	+ дикий тип
CA125	2-3+
ARID1A (BAF250a)	75-93%
Мутация гена <i>KRAS</i>	отсутствует

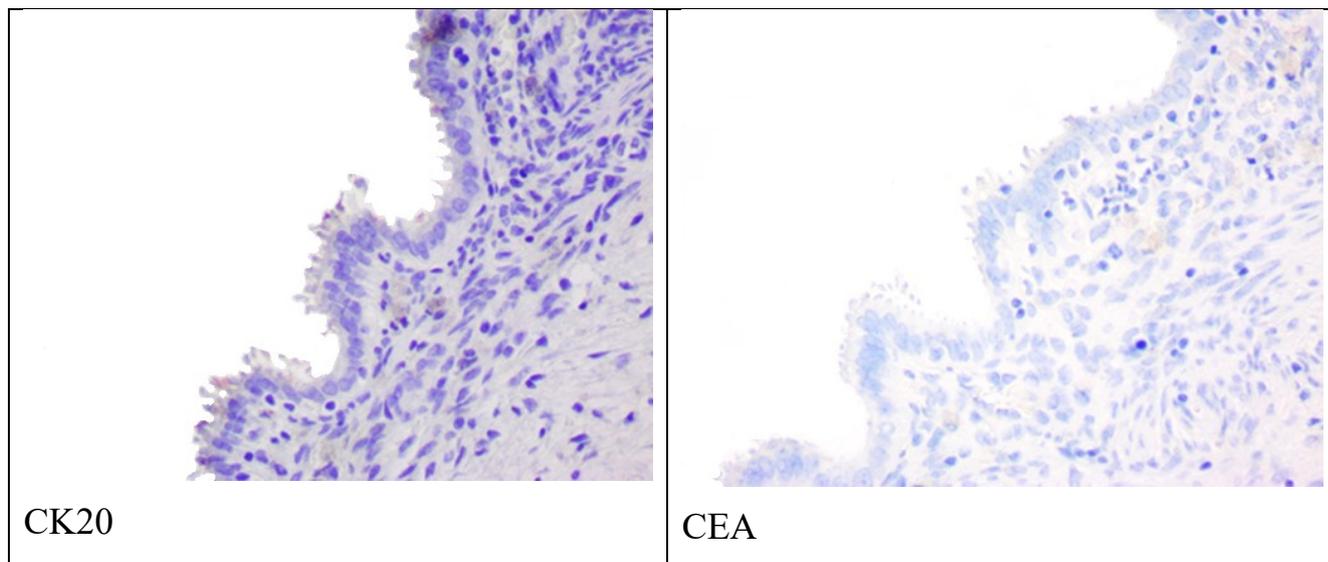
Цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, CK7, CK8/18, ЕМА в ДЭКОЯ группы III была выраженной (3+) во всех случаях (Рисунок 30).

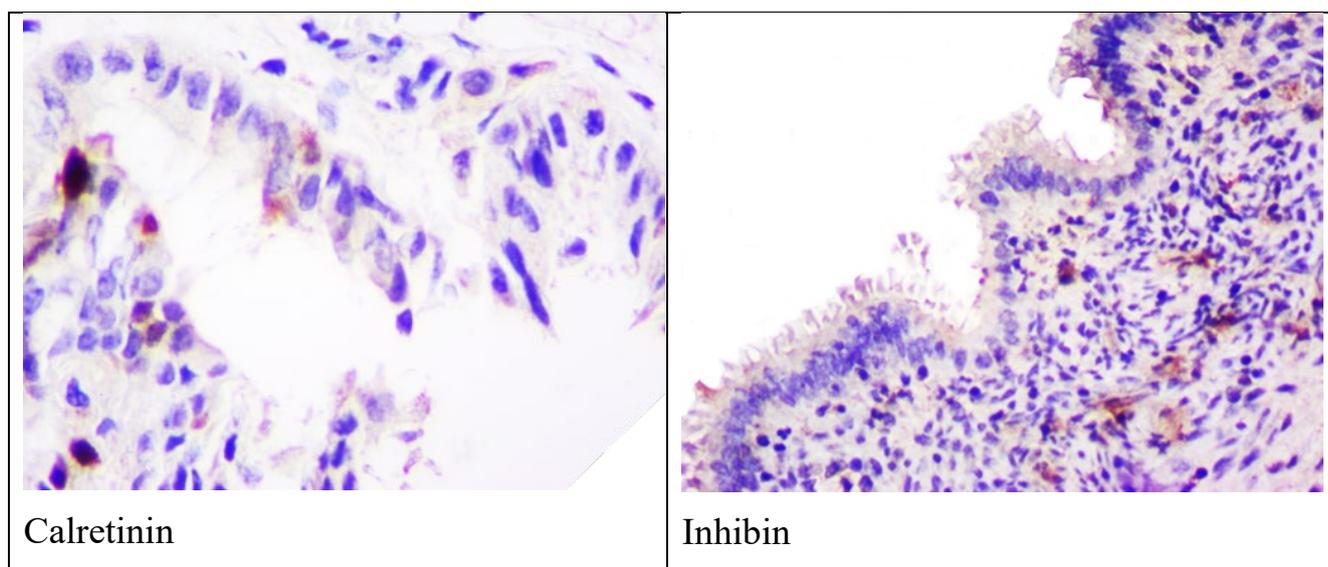




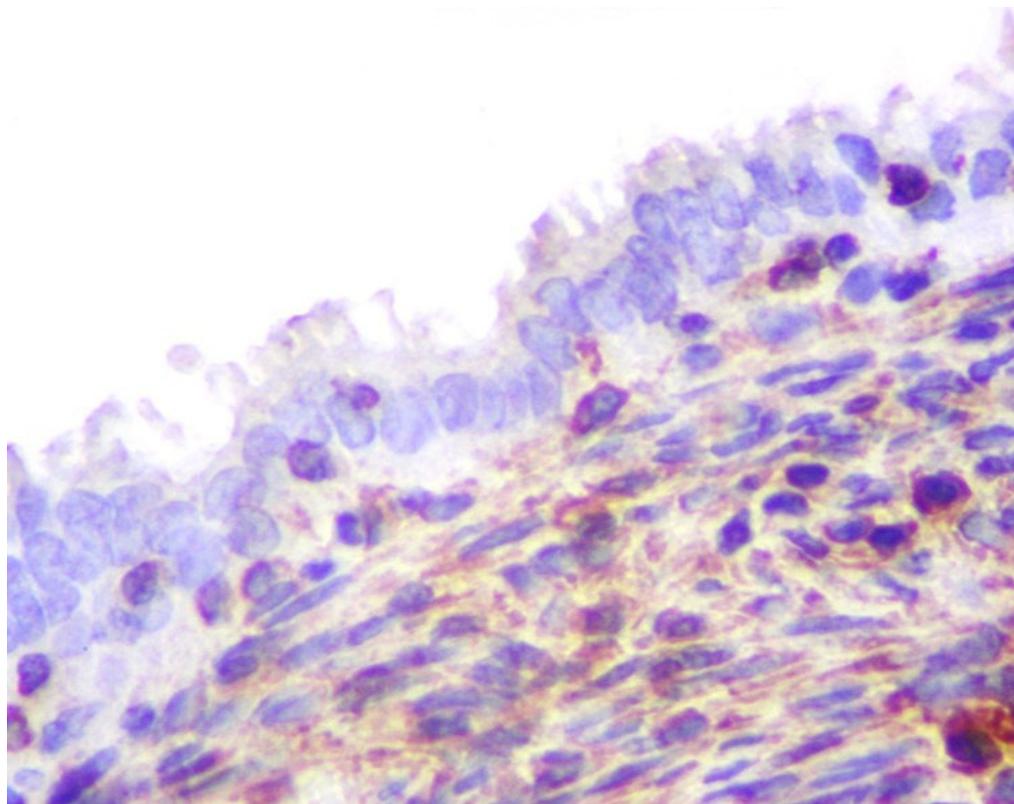
**Рисунок 30 - Выраженная цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, CK7, CK8/18, EMA, x400**

Экспрессия CK20, CEA, Calretinin, Inhibin, Vimentin в эпителии ДЭКОЯ группы III была негативной (Рисунок 31,32).



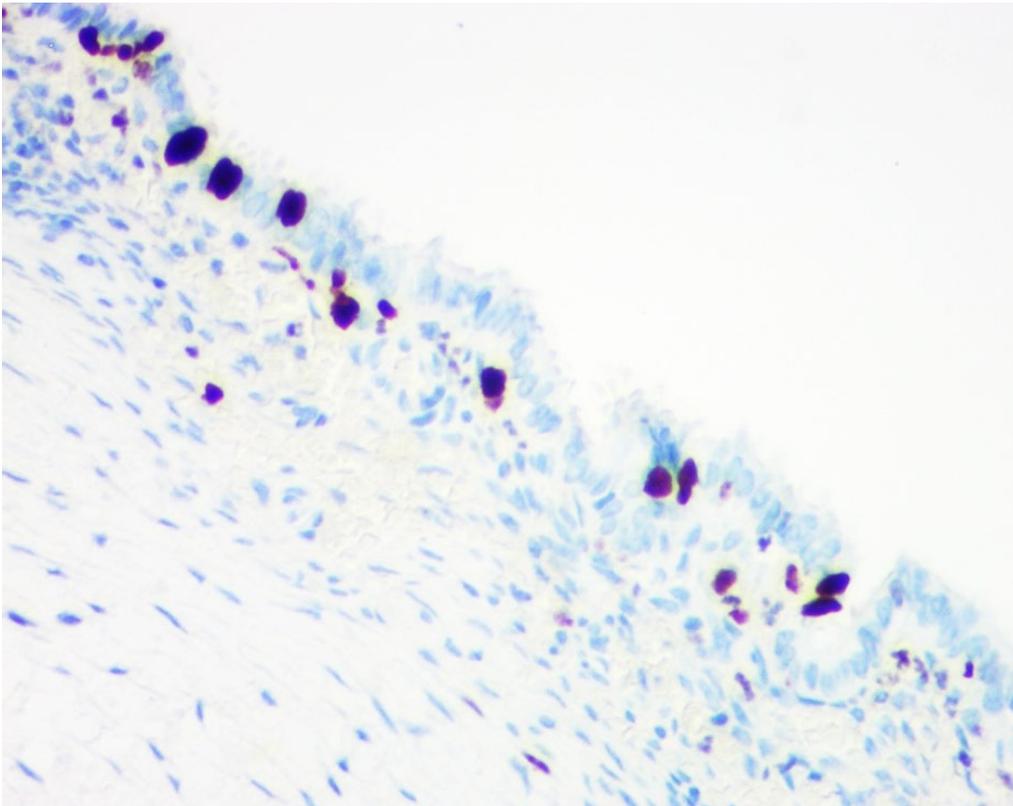


**Рисунок 31 - Негативная экспрессия CK20, СЕА, Calretinin, Inhibin, x200**



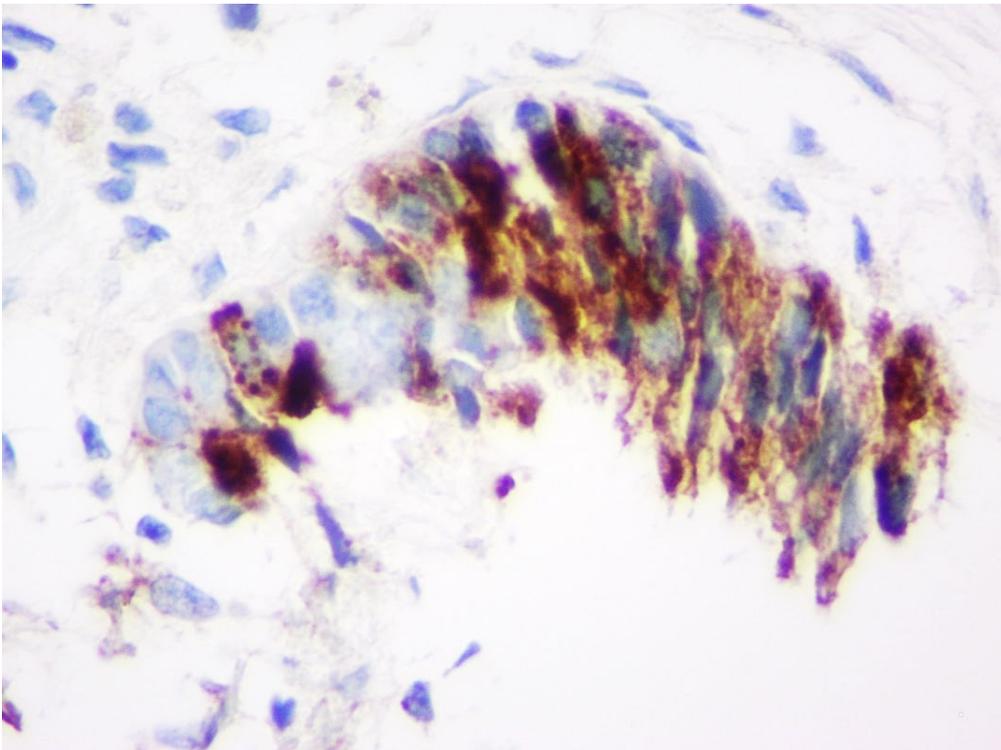
**Рисунок 32 - Негативная экспрессия Vimentin, x400**

Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki67 в ДЭКОЯ составила 1-3% во всех случаях (Рисунок 33).



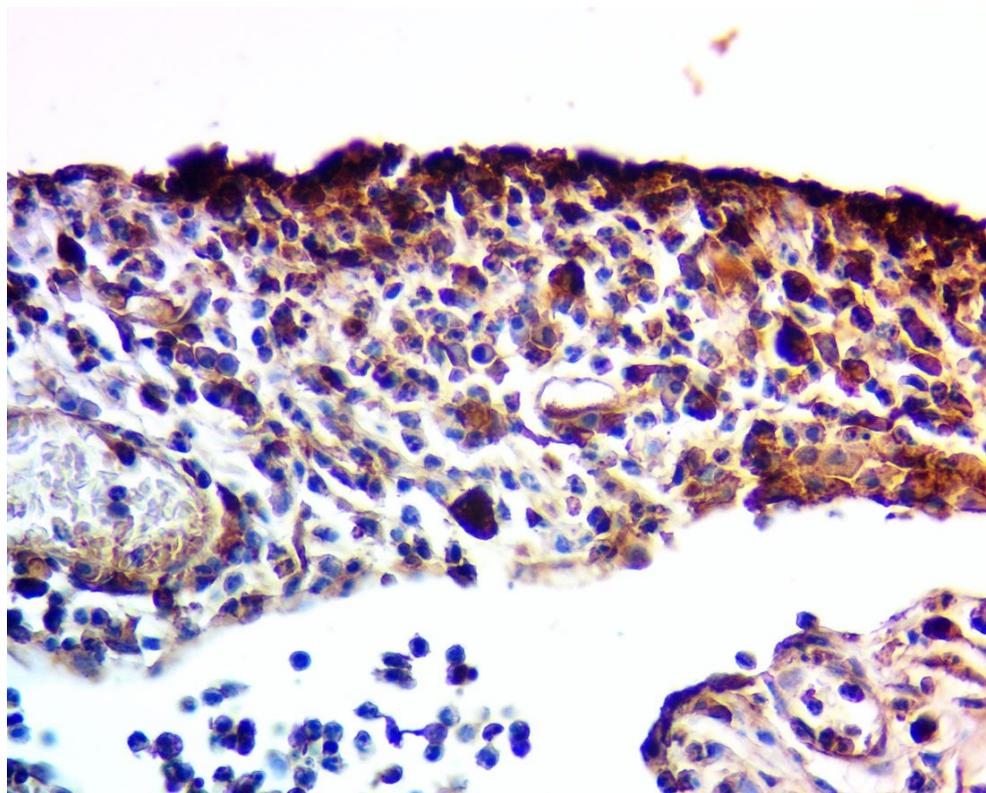
**Рисунок 33 - Ядерная экспрессия Ki-67 в ДЭКОЯ группы III, x200**

Экспрессия иммуногистохимического маркера СА 125 варьировала от умеренной до выраженной (2-3+) (Рисунок 34).



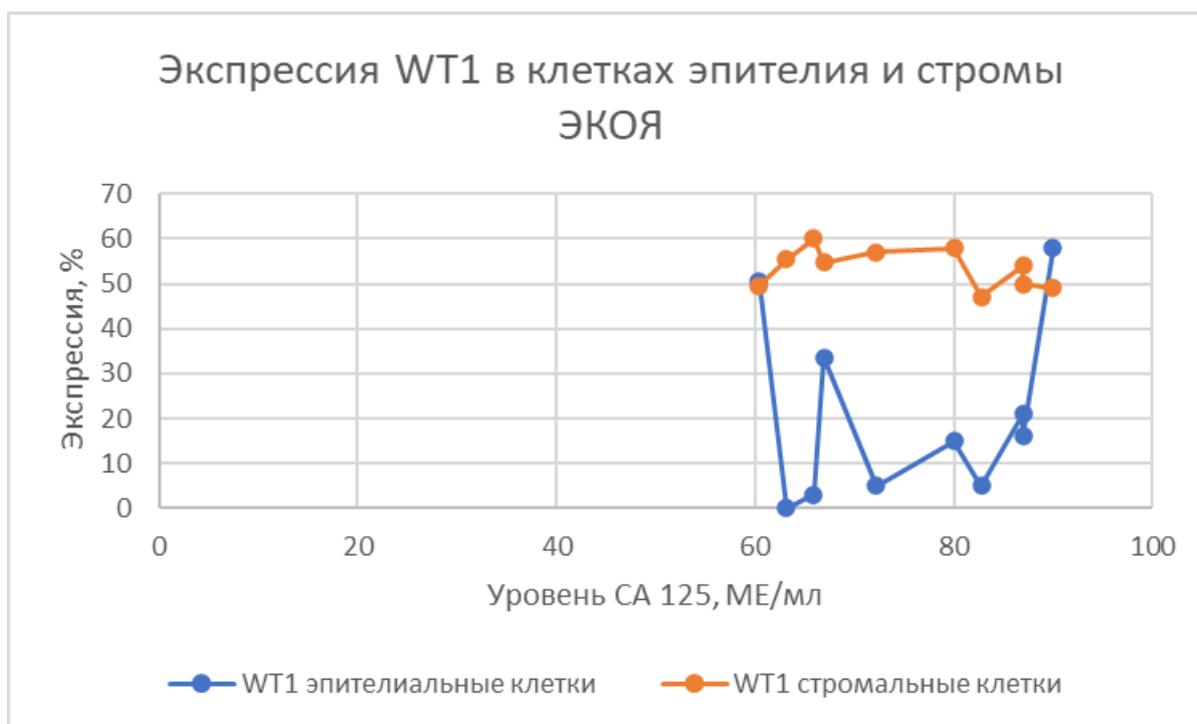
**Рисунок 34 - Умеренная экспрессия СА 125 в ДЭКОЯ группы III, x400**

Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) составила 75-93% (в среднем  $85,1 \pm 1,1\%$ ) в ДЭКОЯ группы III и не зависела от уровня сывороточного СА 125 (Рисунок 35).

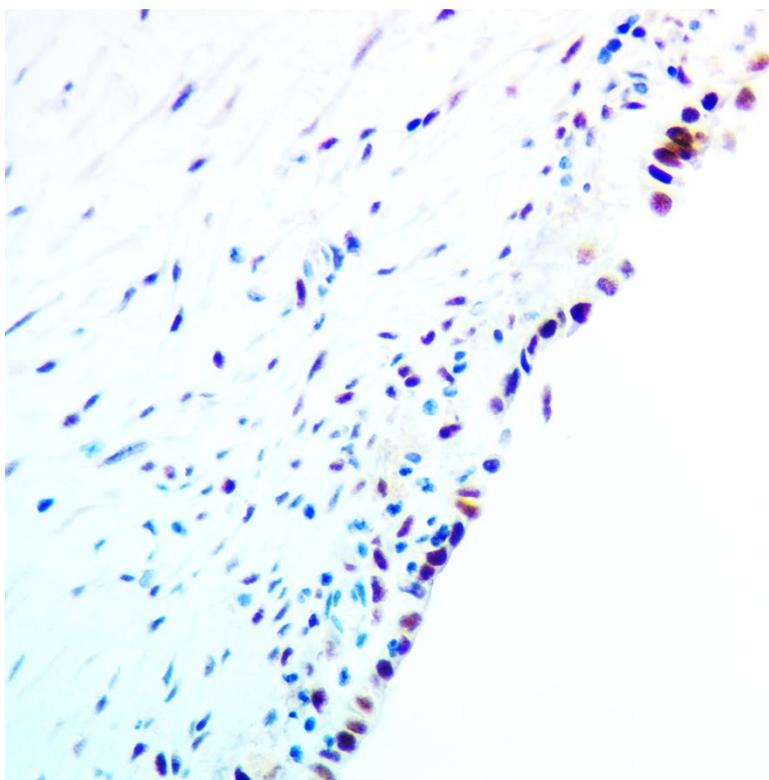


**Рисунок 35 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в ДЭКОЯ подгруппы III, x400**

У пациенток группы III ядерная экспрессия WT1 в эпителии ДЭКОЯ была представлена участками, в которых наблюдалась положительная ядерная экспрессия до 58% (в среднем  $20,7 \pm 6,4\%$ ), при этом сохранялись участки с негативной экспрессией данного маркера; в клетках стромы во всех случаях отмечалась положительная ядерная экспрессия в 47-60% (в среднем в  $53,48 \pm 1,38\%$ ) (Рисунок 36,37).

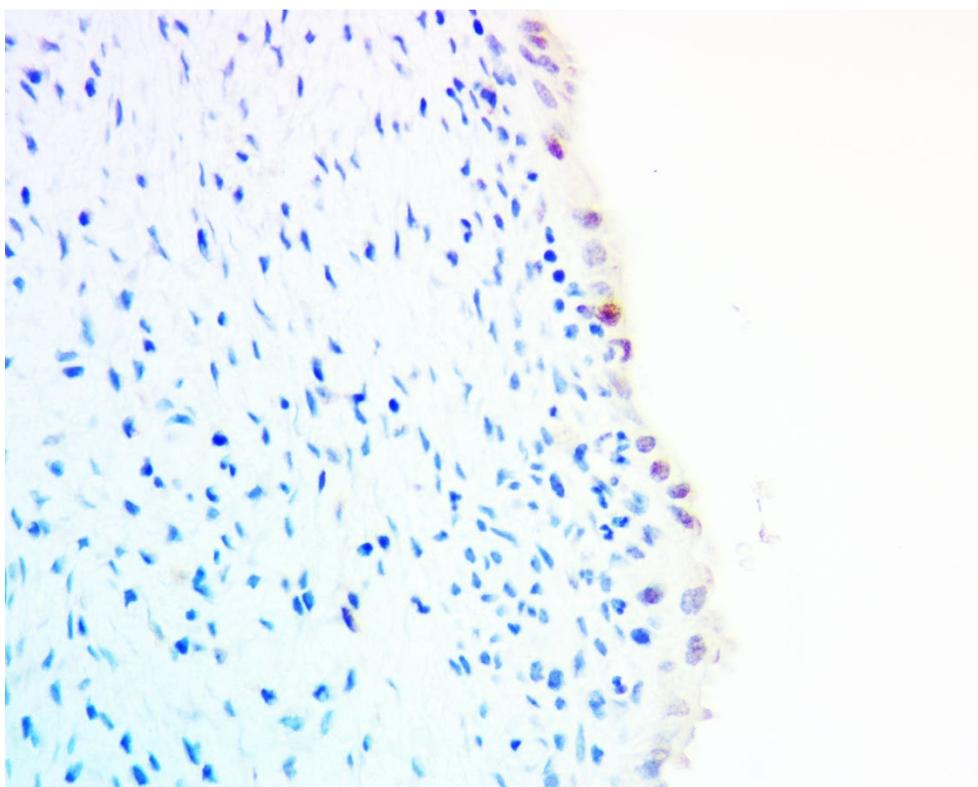


**Рисунок 36 - Экспрессия WT1 в строме и эпителии ДЭКОЯ группы III**

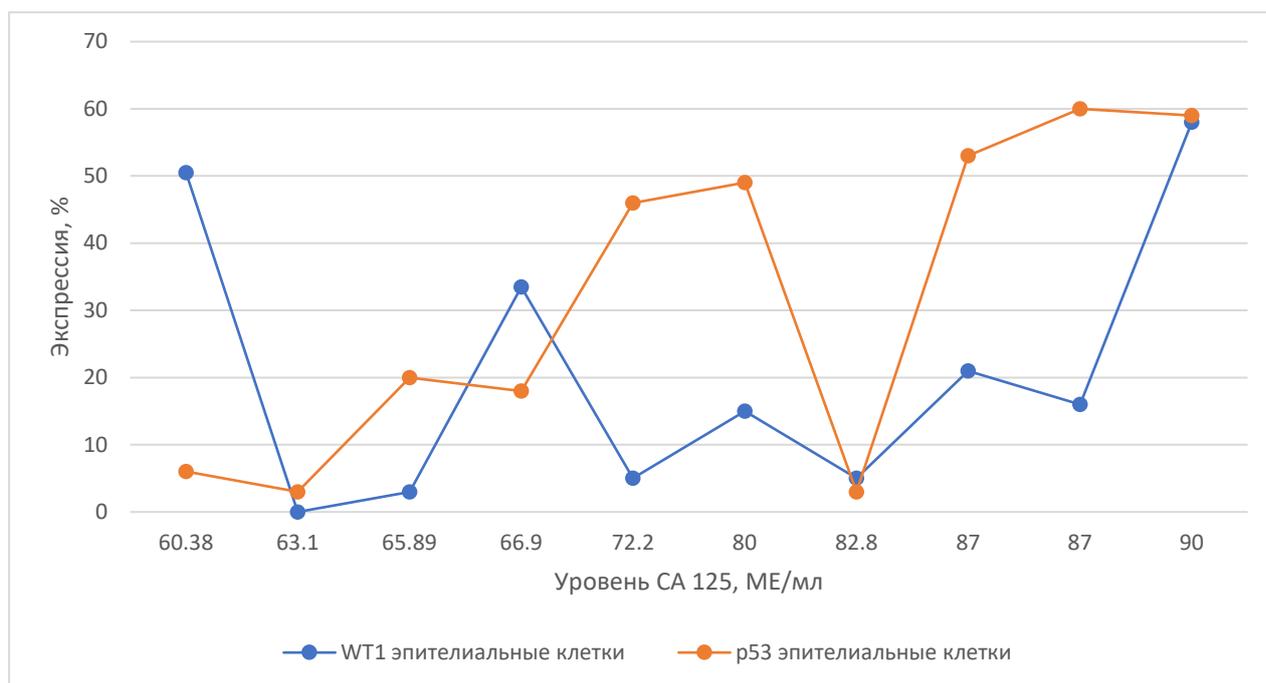


**Рисунок 37 - Ядерная экспрессия WT1 в эпителии и строме ДЭКОЯ группы III, x400**

Экспрессия протеина p53 была преимущественно wild-type и составила от 3 до 60 (в среднем  $31,7 \pm 7,6\%$ ) (Рисунок 38,39).



**Рисунок 38 - Ядерная экспрессия p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе III, х400**



**Рисунок 39 - Экспрессия WT1 и p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе III**

При исследовании мутации гена *KRAS* в группе III не было выявлено ни одной мутации.

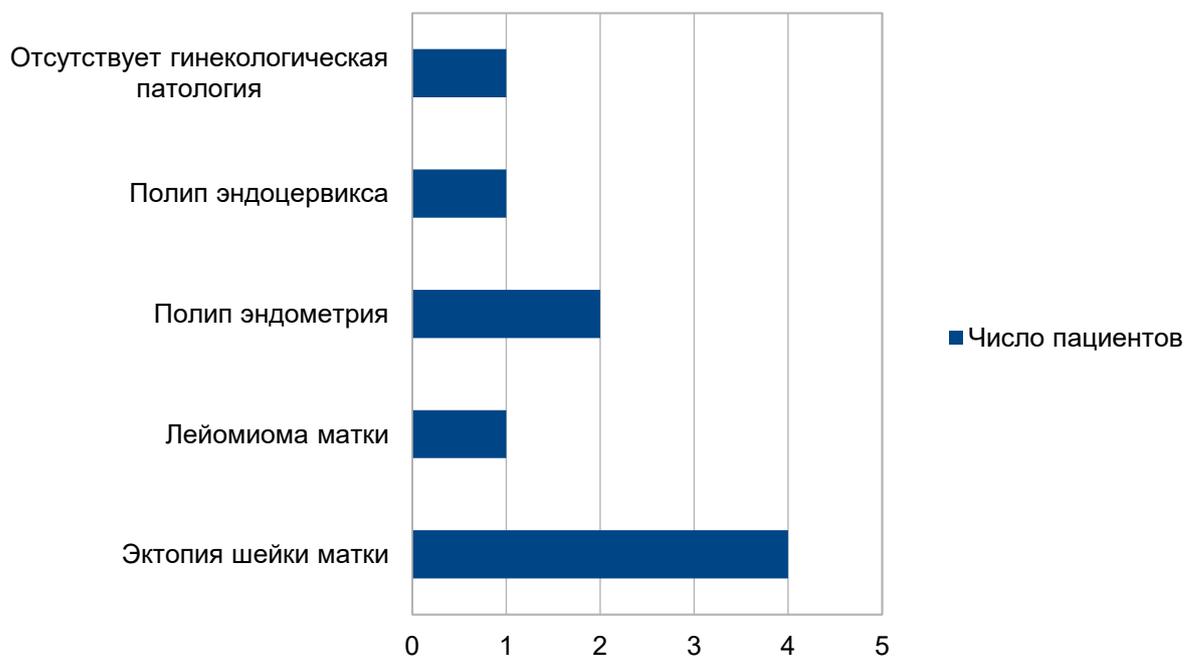
### 3.9 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе IV (СА 125 = 91-301 МЕ/мл)

Возраст пациенток составил от 20 до 48 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (94%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью. Индекс массы тела варьировал от 20 до 26,89 кг/м<sup>2</sup>, возраст менархе от 11 до 15 лет (в среднем 13,1±0,53 лет), день менструального цикла в момент операции от 6 до 37 дня. Размеры ДЭКОЯ составили от 25 до 135 мм. У 3 пациенток при обследовании были обнаружены билатеральные ДЭКОЯ, что составило 30%. Результаты представлены в Таблице 13.

**Таблица 13 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы IV**

Группа	Возраст, лет	День цикла	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
IV (СА 125 = 91-301 МЕ/мл), n=8	Me = 32,5 (L = 30,25, H = 38,75)	Me = 18 (L=14,75 H=22,5)	Me = 63 (L = 52,25, H = 87,5)	3	Me = 22,37 (L = 20,48, H = 23,83)

Среди сочетанных с ДЭКОЯ гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались эктопия шейки матки у 4 пациенток (50%), полип эндометрия у 2 (25%), полип эндоцервикса у 1 (12,5%), лейомиома у 1 (12,5%). У 1 (12,5%) пациенток не отмечалось сочетанной гинекологической патологии, а у 4 (50%) отмечались билатеральные ДЭКОЯ (Рисунок 40).

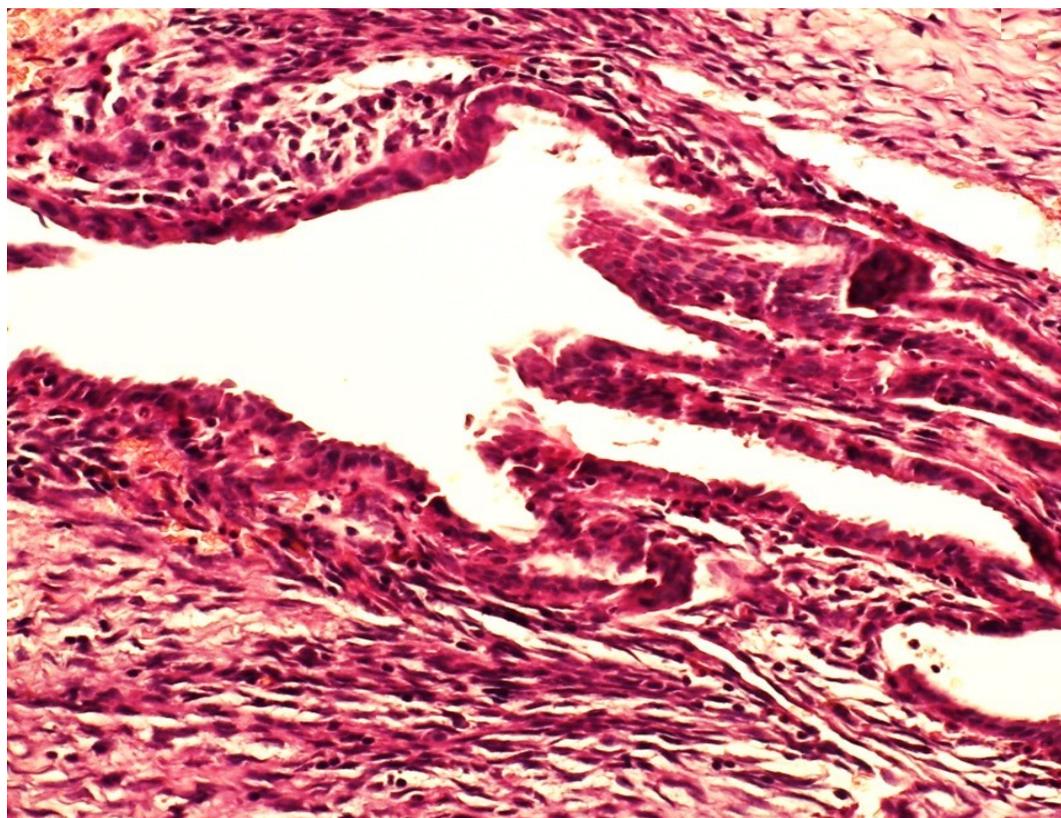


**Рисунок 40 - Сочетанная гинекологическая патология у пациентов с ДЭКОЯ в группе IV**

### **3.10 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика доброкачественных эндометриодных кистозных образований яичника в группе IV (СА 125 = 91-301 МЕ/мл)**

При патоморфологическом исследовании эндометриодная киста яичника макроскопически представлена кистозным образованием с плотными стенками, на внутренней поверхности которой обнаруживаются давние кровоизлияния бурого цвета. При микроскопическом исследовании в стенках фрагментов эндометриодной кисты яичника определяется плотноволокнистая фиброзная ткань с очаговым или диффузным склерозом, а также участки гиалиноза, с наличием сидерофагов и гранул гемосидерина, свидетельствующими о давних кровоизлияниях. Эпителиальная выстилка эндометриодной кисты представлена эпителием эндометриодного типа с морфологическими признаками очаговой серозной метаплазии: клетки серозного эпителия имели более уплощенную форму по сравнению с эндометриодными клетками, ядерно-цитоплазматическое

соотношение увеличено в сторону ядра, отмечалось отсутствие ресничек на апикальном крае (Рисунок 41).



**Рисунок 41 - Строение стенки ДЭКОЯ в группе IV. Окраска гематоксилином и эозином, x400**

Сводные данные по экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в Таблице 14.

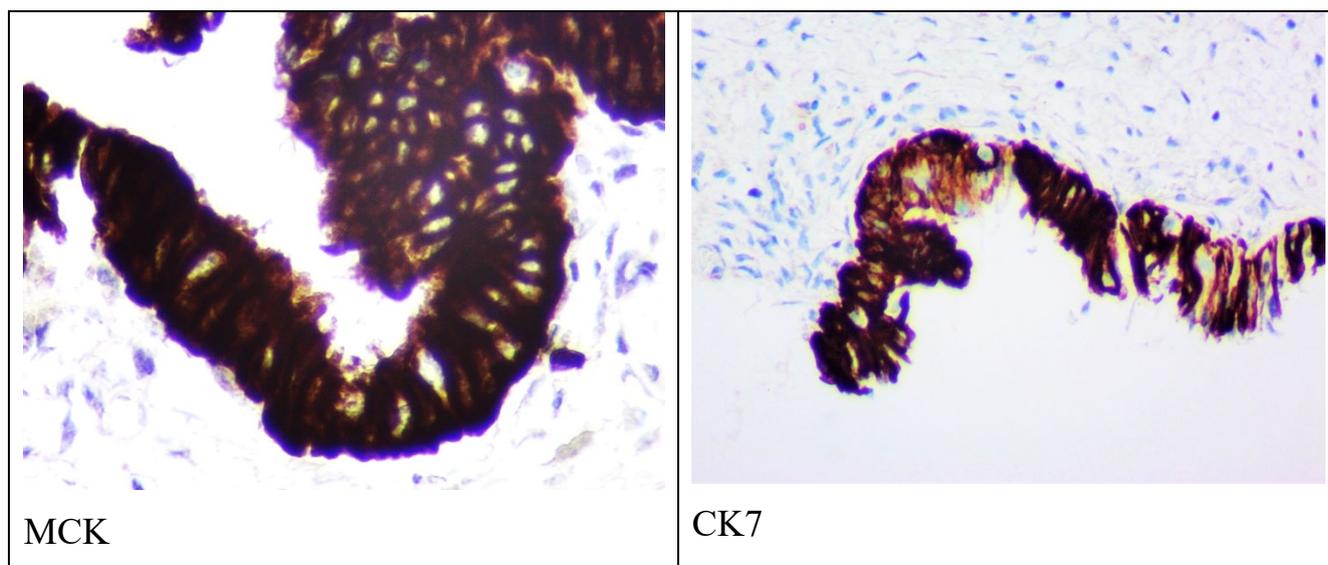
**Таблица 14 - Экспрессия иммуногистохимических маркеров в группе IV**

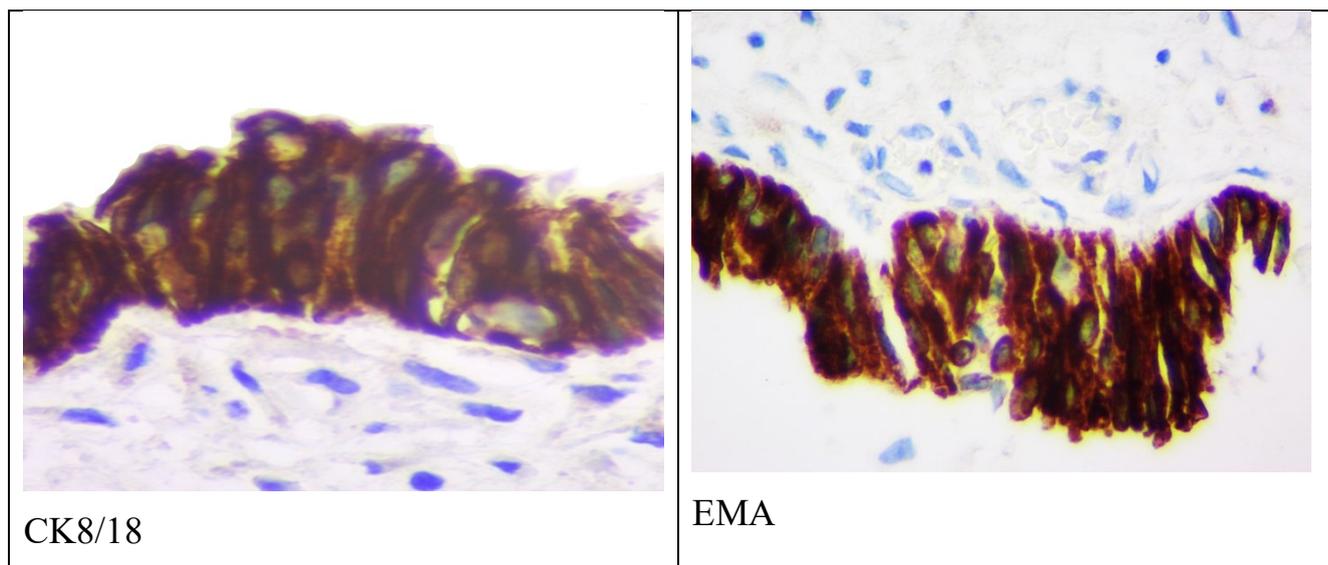
Наименование	Экспрессия
МСК	3+
СК7	3+
СК20	-
СК8/18	3+
Calretinin	-
Ki-67	1-4%

Продолжение таблицы 14

Наименование	Экспрессия
EMA	2+
CEA	-
Vimentin	-
Inhibin	-
WT1	Положительная экспрессия в среднем $77 \pm 3,01\%$
p53	+ дикий тип / мутантный тип (свыше 80%)
CA125	2-3+
ARID1A (BAF250a)	83-90%
Мутация гена <i>KRAS</i>	Выявлена в 1 случае при СА 125=162 МЕ/мл

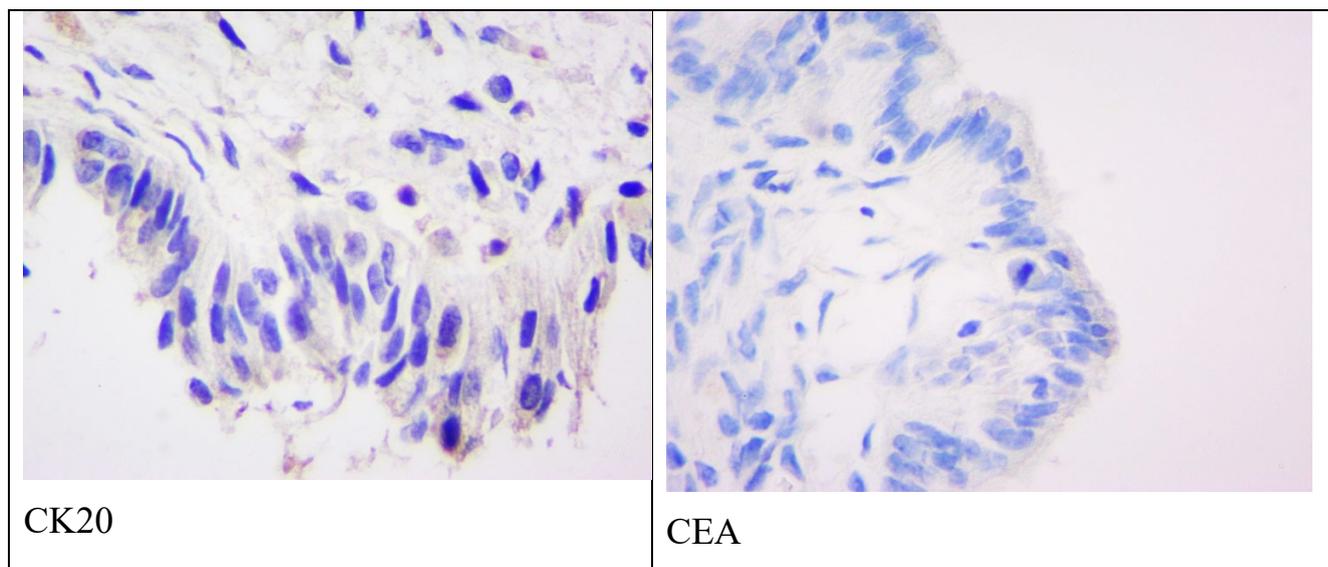
Цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, СК7, СК8/18, ЕМА в ДЭКОЯ группы IV была выраженной (3+) во всех случаях (Рисунок 42).

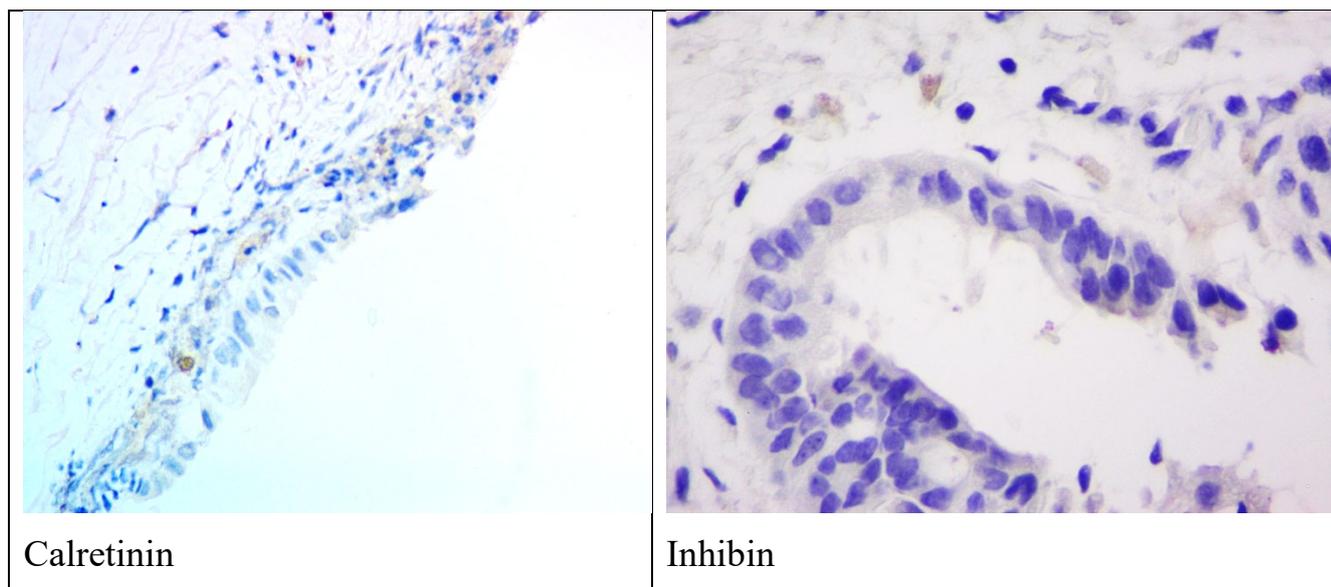




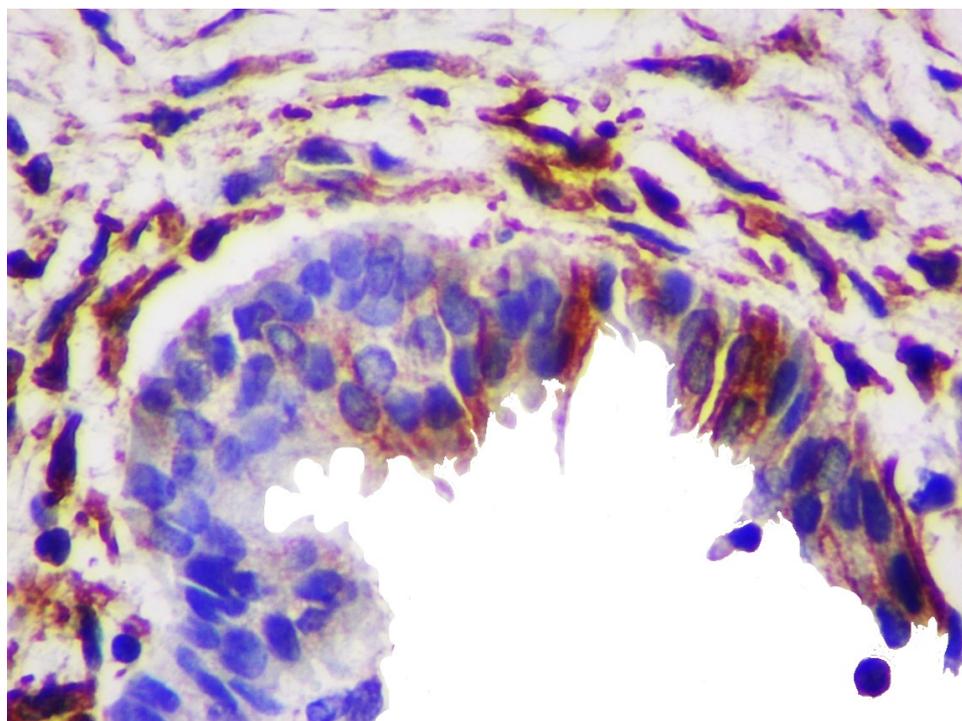
**Рисунок 42 - Выраженная цитоплазматическая экспрессия маркеров МСК, СК7, СК8/18, ЕМА, х400**

Экспрессия СК20, СЕА, Calretinin, Inhibin, Vimentin в эпителии ДЭКОЯ группы IV была негативной (Рисунок 43,44).



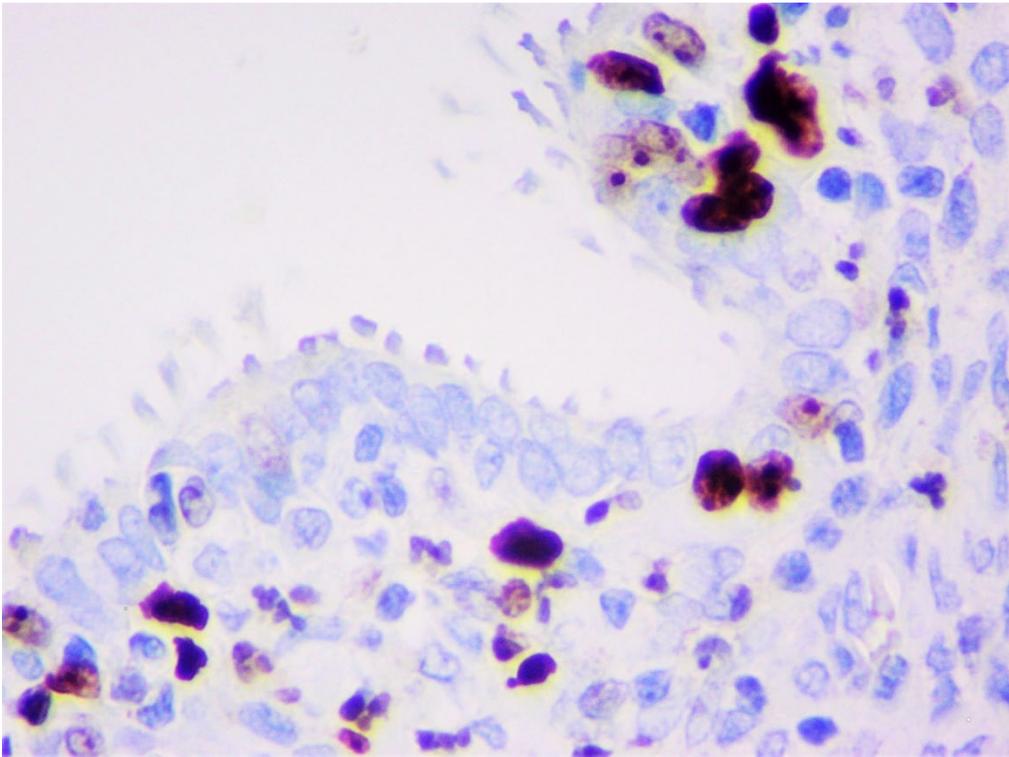


**Рисунок 43 - Негативная экспрессия CK20, СЕА, Calretinin, Inhibin, x200**



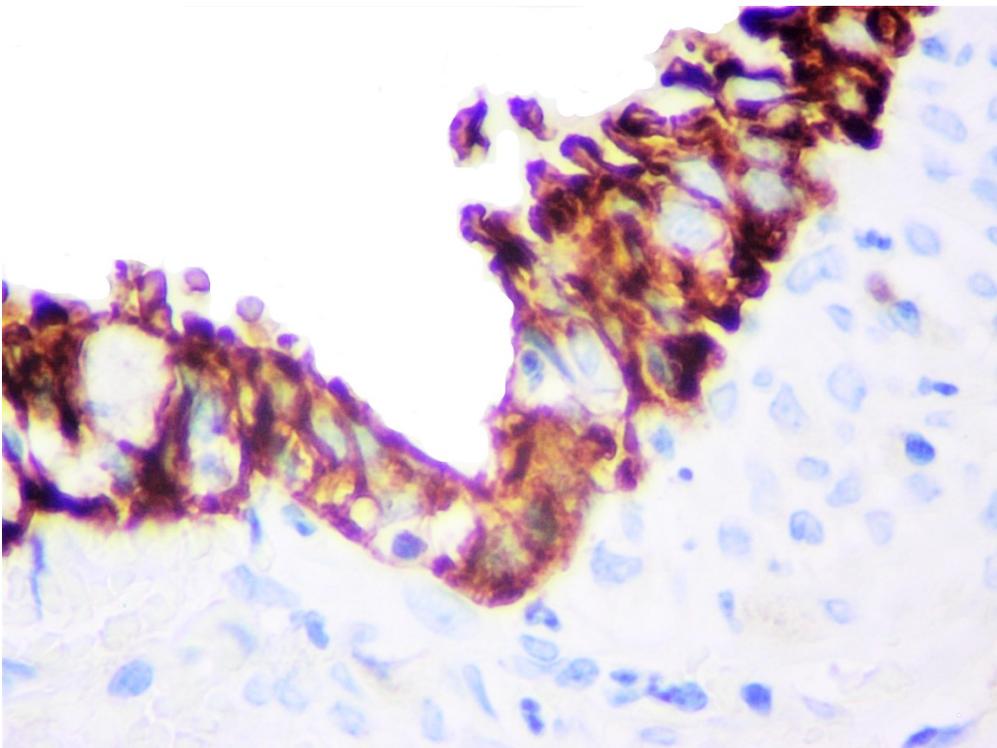
**Рисунок 44 - Негативная экспрессия Vimentin, x400**

Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki67 в ДЭКОЯ составила 1-4% во всех случаях (Рисунок 45).



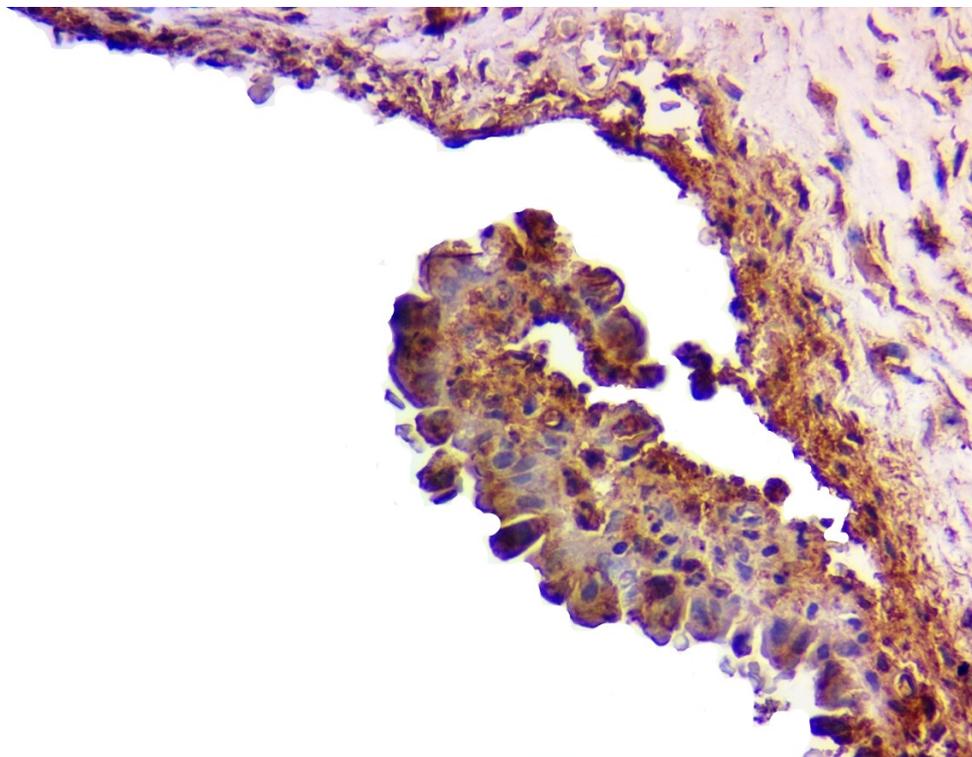
**Рисунок 45 - Ядерная экспрессия Ki-67 в ДЭКОЯ группы IV, x200**

Экспрессия иммуногистохимического маркера СА 125 варьировала от умеренной до выраженной (2-3+) (Рисунок 46).



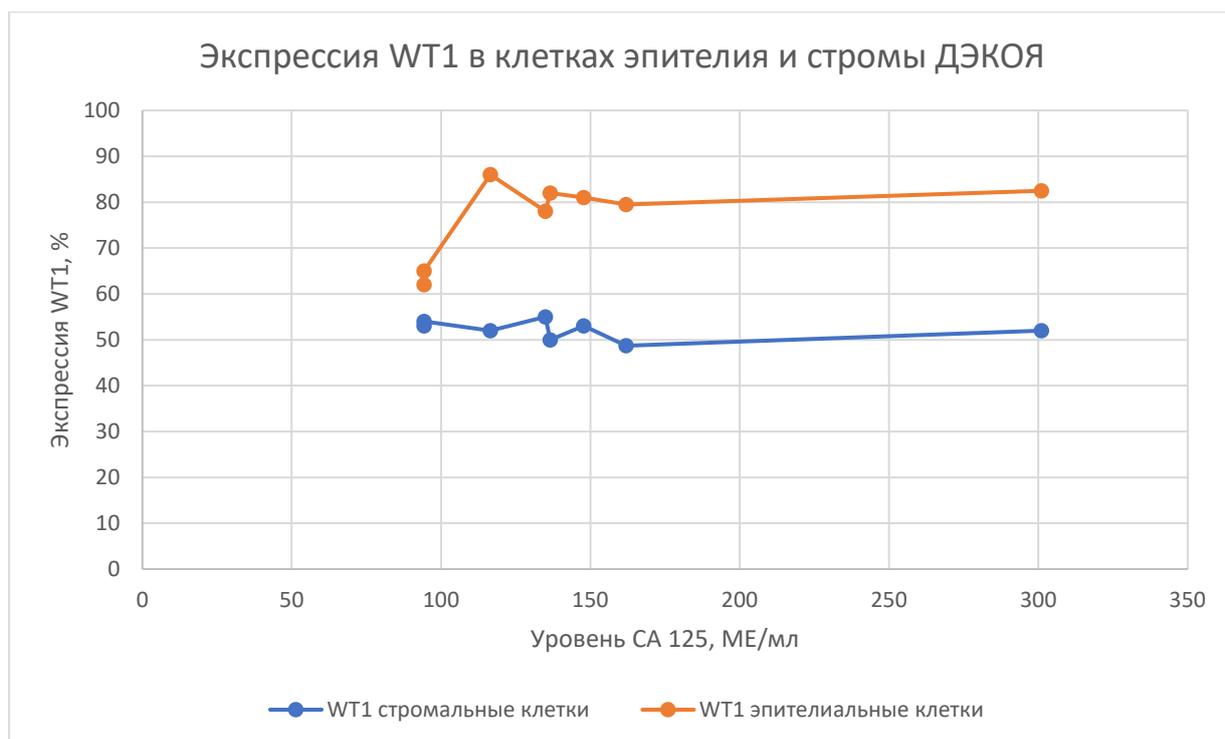
**Рисунок 46 - Выраженная экспрессия СА 125 в ДЭКОЯ группы IV, x400**

Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) составила 83-90% (в среднем  $86,9\pm 0,9\%$ ) в ДЭКОЯ группы IV и не зависела от уровня сывороточного СА 125 (Рисунок 47).

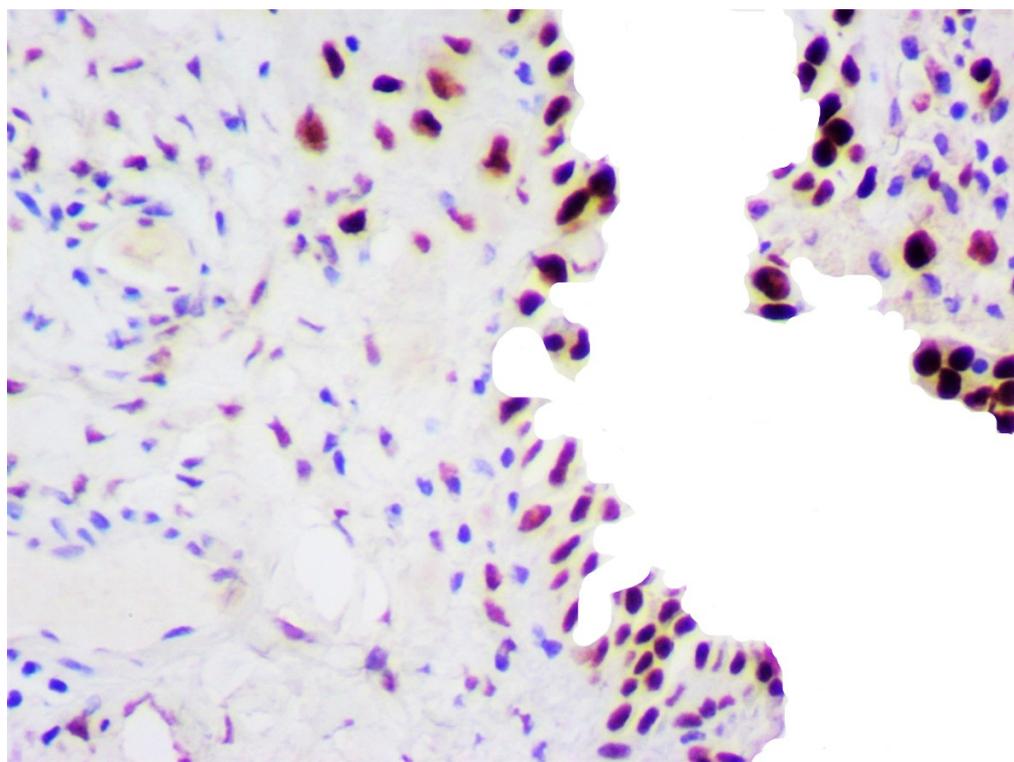


**Рисунок 47 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в ДЭКОЯ группы IV, х400**

У пациенток подгруппы IV ядерная экспрессия WT1 в эпителии ДЭКОЯ была представлена участками, в которых наблюдалась положительная ядерная экспрессия 62-86% (в среднем  $77\pm 3,01\%$ ), при этом сохранялись участки с негативной экспрессией данного маркера; в клетках стромы во всех случаях отмечалась положительная ядерная экспрессия в 48,7-55% (в среднем в  $52,2\pm 0,73\%$ ) (Рисунок 48,49).

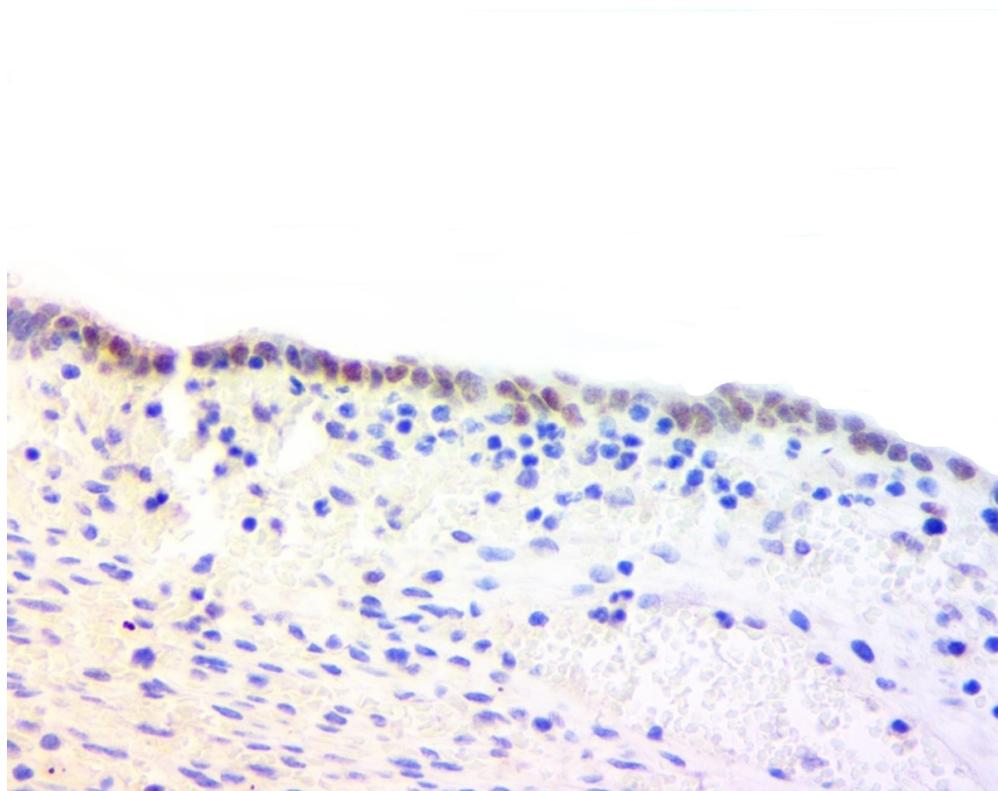


**Рисунок 48 - Экспрессия WT1 в строме и эпителии ДЭКОЯ группы IV**

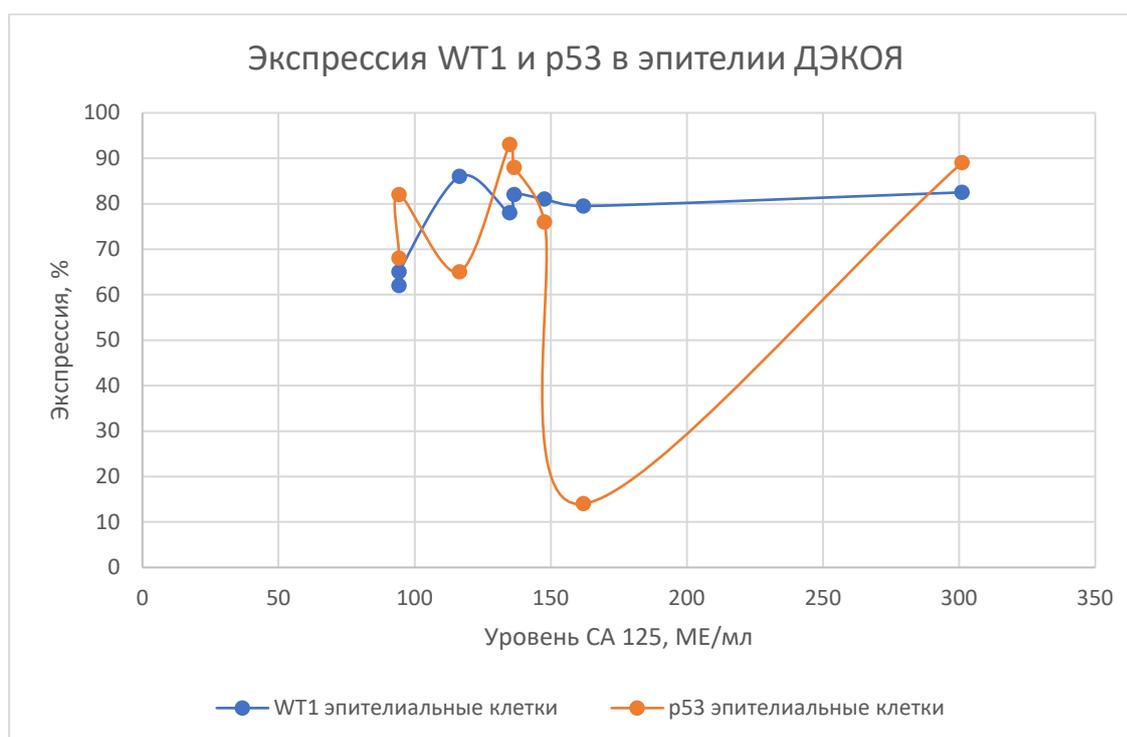


**Рисунок 49 - Ядерная экспрессия WT1 в эпителии и строме ДЭКОЯ группы IV, x400**

Экспрессия протеина p53 составила от 14 до 93 (в среднем  $71,9 \pm 8,9\%$ ), при этом в 4 случаях наблюдалась ядерная экспрессия p53 свыше 80% (50%), что свидетельствует о мутантном типе экспрессии p53 (Рисунок 50,51).



**Рисунок 50 - Ядерная экспрессия p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе IV, х400**



**Рисунок 51 - Экспрессия WT1 и p53 в эпителии ДЭКОЯ в группе IV**

При исследовании мутации гена *KRAS* в группе IV был выявлен один случай мутации G12D, что составило 25%, при этом уровень сывороточного маркера СА 125 соответствовал 162 МЕ/мл.

### 3.11 Результаты предоперационного обследования и структура сочетанных гинекологических заболеваний в группе V (опухоли)

Возраст пациенток составил от 25 до 83 лет. При анализе жалоб у большинства пациенток (82%) отмечались тянущие боли внизу живота с разной периодичностью, у 1 пациентки была клиническая картина острого перитонита вследствие распада опухоли (7,7%). Индекс массы тела варьировал от 16 до 26 кг/м<sup>2</sup>. Размеры опухоли составили от 20 до 240 мм. Уровень сывороточного СА 125 составил от 22 до 101 МЕ/мл (в среднем 67,92±7,31 МЕ/мл). Результаты представлены в Таблице 15.

**Таблица 15 - Результаты предоперационного обследования пациенток группы V**

Группа	Возраст, лет	Размеры, мм	Билатеральное поражение, n	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>
V (СА 125 = 67,92±7,31 МЕ/мл), n=13	Me = 49 (L = 42, H = 70)	Me = 95 (L = 45, H = 120)	1	Me = 21 (L = 18,9, H = 23,9)

Среди сочетанных с карциномами гинекологических заболеваний у пациенток наблюдались лейомиома у 1 (7,7%) и эндометриоидное кистозное образование второго яичника у 1 пациентки (7,7%).

### 3.12 Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика карцином яичника в группе V (опухоли)

При патоморфологическом исследовании карцином яичника были выявлены характерные для каждого типа опухоли морфологические признаки. В подгруппе эндометриоидных карцином опухоли были представлены фрагментами ткани яичника с диффузным инвазивным ростом атипичных клеток с признаками эндометриоидной дифференцировки, с формированием железистоподобных структур и солидных полей, с некрозами, кровоизлияниями, высокой митотической активностью (Рисунок 52). Подгруппа серозных карцином low-grade были представлены образованиями с преимущественно папиллярным типом строения, с умеренным клеточным полиморфизмом (Рисунок 53), серозная опухоль high-grade (SET-типа) была представлена солидными и железистоподобными участками, морфологически близкими к эндометриоидной карциноме, но с серозным иммунофенотипом.

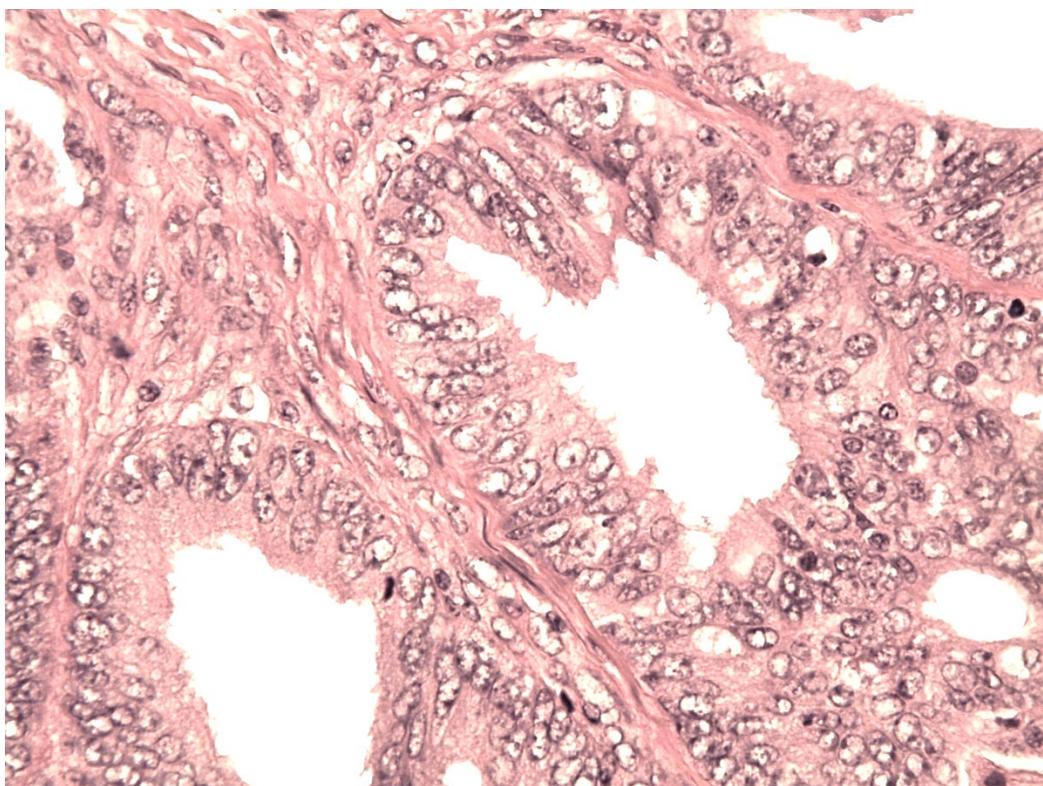
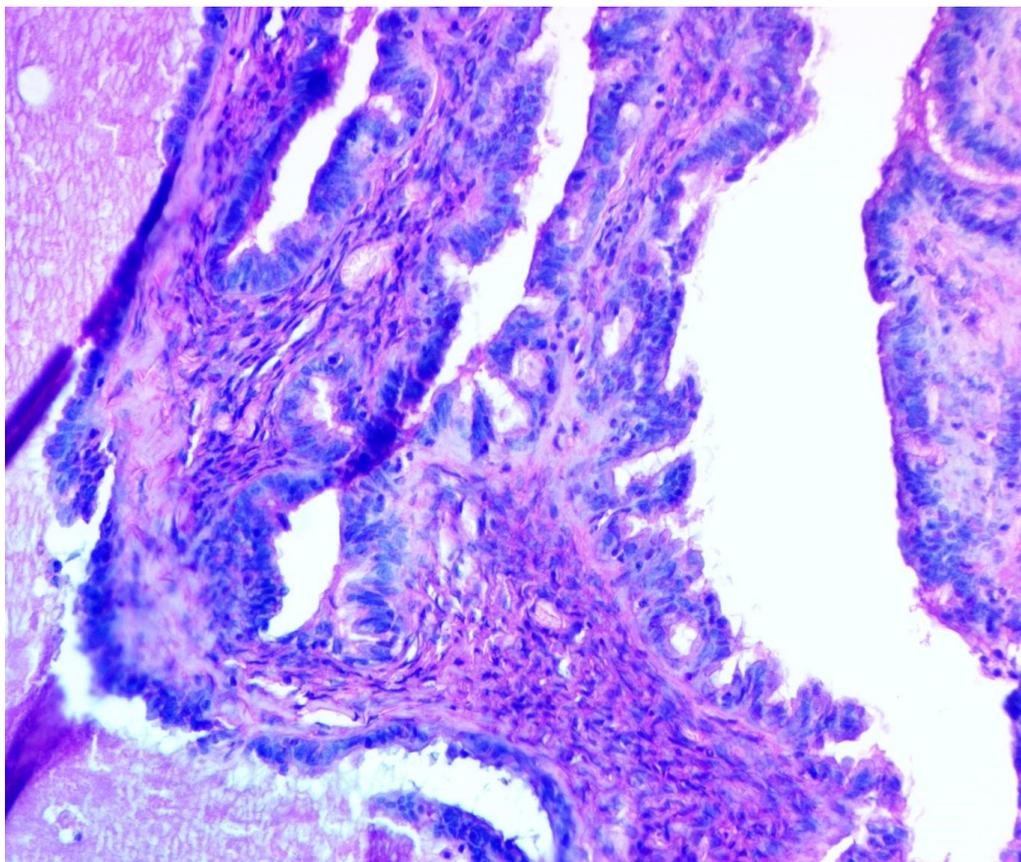


Рисунок 52 - Эндометриоидная карцинома яичника, окраска гематоксилином и эозином, x200



**Рисунок 53 - Серозная опухоль яичника low-grade, окраска гематоксилином и эозином, x200**

Сводные данные по экспрессии иммуногистохимических маркеров представлены в Таблице 16.

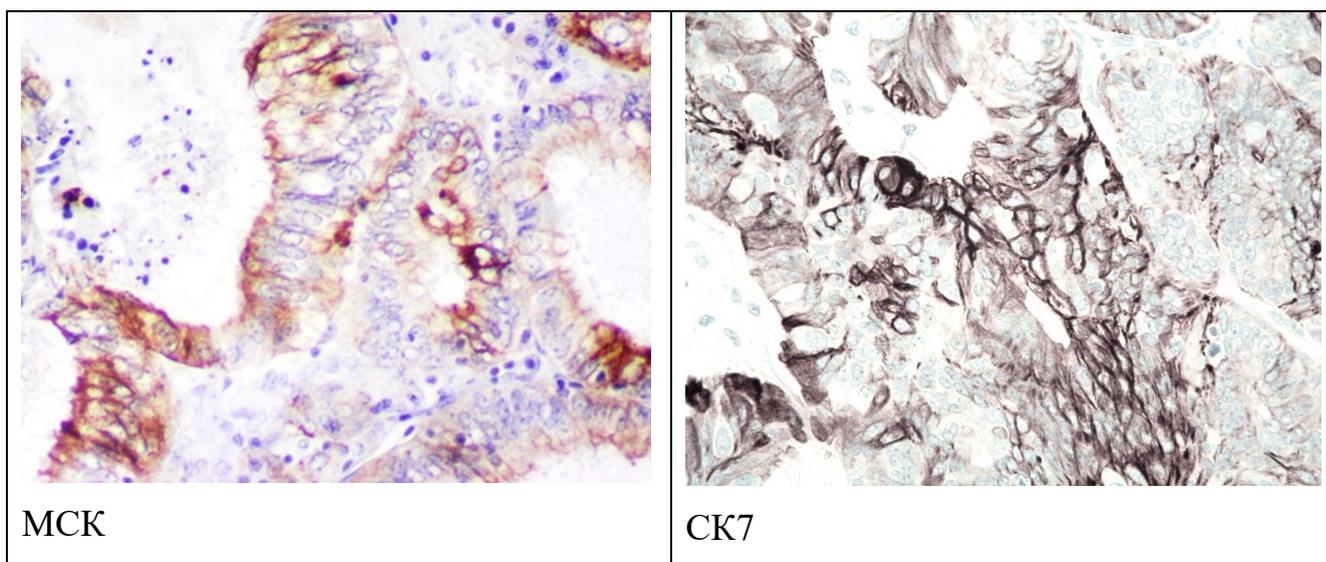
**Таблица 16 - Экспрессия иммуногистохимических маркеров в группе V**

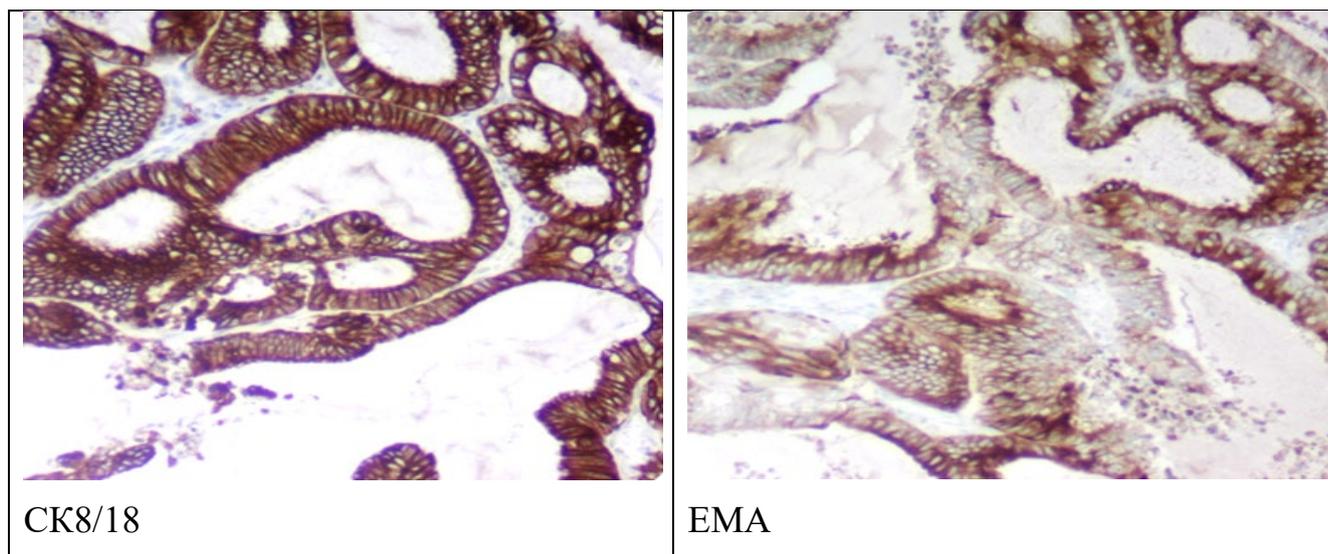
Наименование	Экспрессия в эндометриоидных карциномах	Экспрессия в серозных low-grade карциномах	Экспрессия в серозной high-grade карциноме (SET-типа)
<b>МСК</b>	3+	3+	3+
<b>СК7</b>	3+	3+	3+
<b>СК20</b>	-	-	-
<b>СК8/18</b>	3+	3+	3+
<b>Calretinin</b>	-	-	+/-
<b>Ki-67</b>	10-25%	10-12%	50-70%

Продолжение таблицы 16

Наименование	Экспрессия в эндометриоидных карциномах	Экспрессия в серозных low-grade карциномах	Экспрессия в серозной high-grade карциноме (SET-типа)
<b>EMA</b>	2+	2+	2+
<b>CEA</b>	-	-	-
<b>Vimentin</b>	-	-	-
<b>Inhibin</b>	-	-	-
<b>WT1</b>	-/+ (до 1%)	35-50%	50-80%
<b>p53</b>	+ дикий тип	+ дикий тип	+ мутантный тип
<b>CA125</b>	2-3+	2-3+	2-3+
<b>ARID1A (BAF250a)</b>	10-43%	60-67%	60-67%

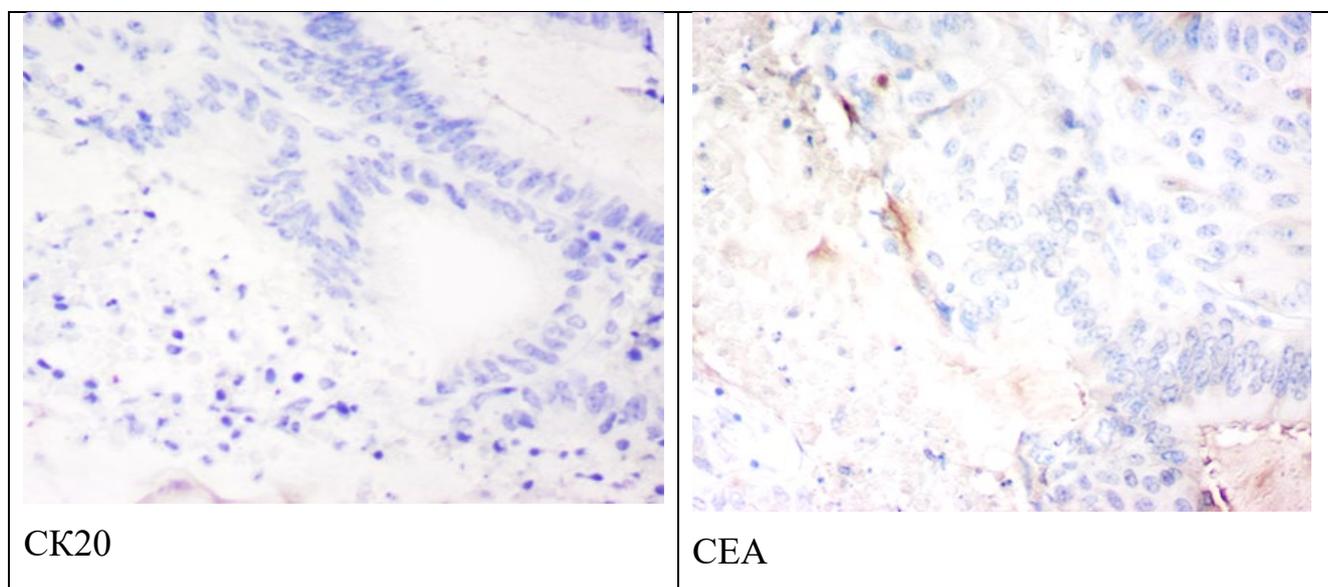
Экспрессия маркеров MCK, CK7, CK8/18, EMA в опухолях группы V была выраженной во всех случаях (2-3+) (Рисунок 54).

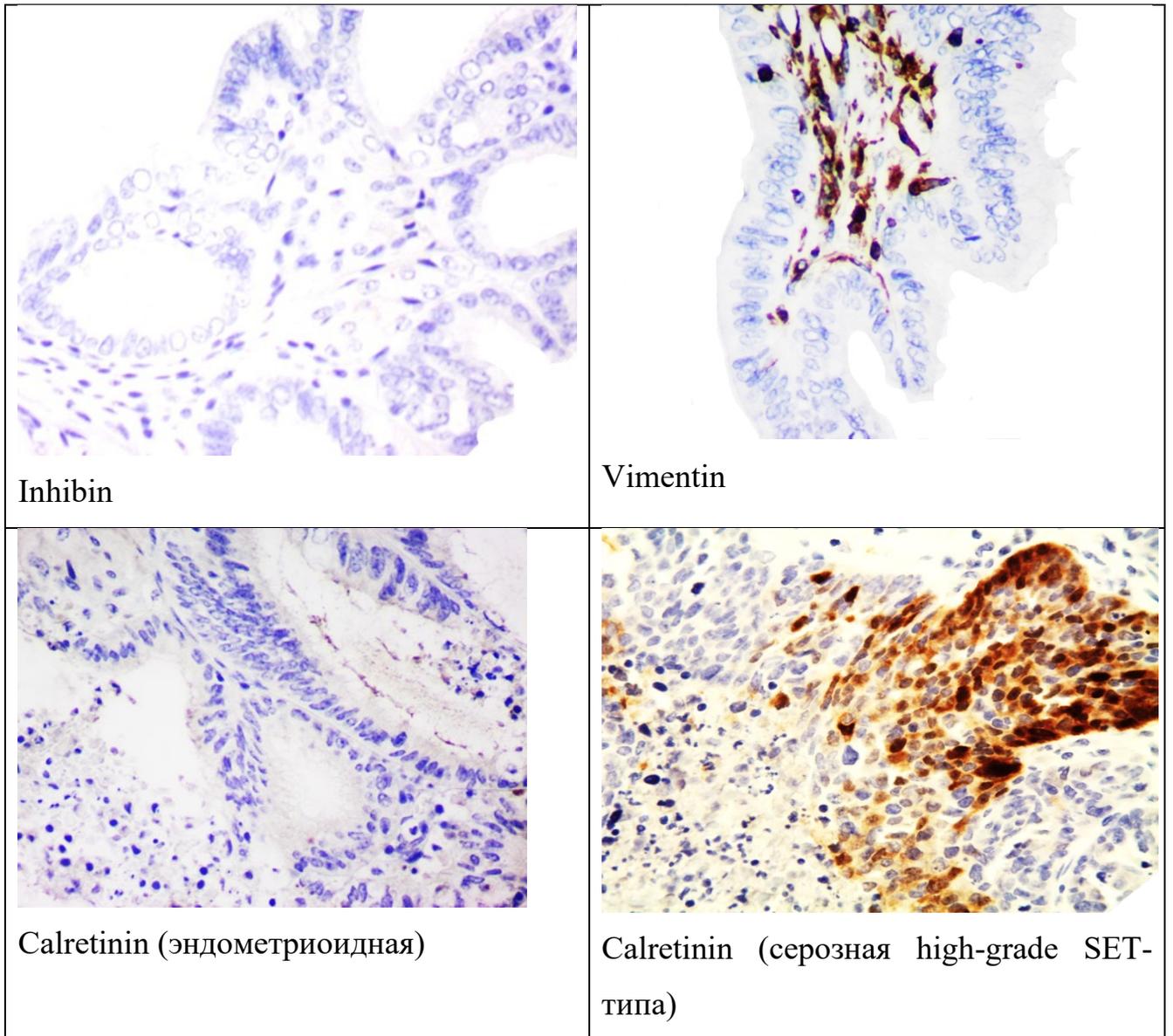




**Рисунок 54 - Выраженная цитоплазматическая экспрессия маркеров МЖК, CK7, CK8/18, EMA, x200**

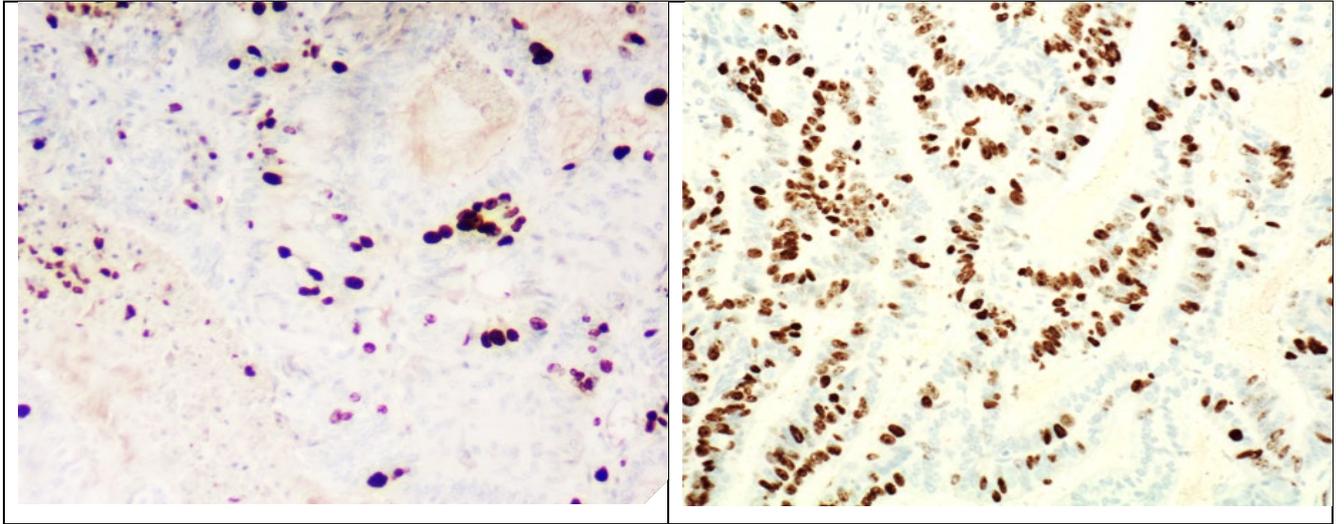
Экспрессия CK20, CEA, Calretinin, Inhibin, Vimentin в эпителии эндометриоидных опухолей группы V была негативной, Calretinin в группе серозных опухолей экспрессировался очагово (Рисунок 55).





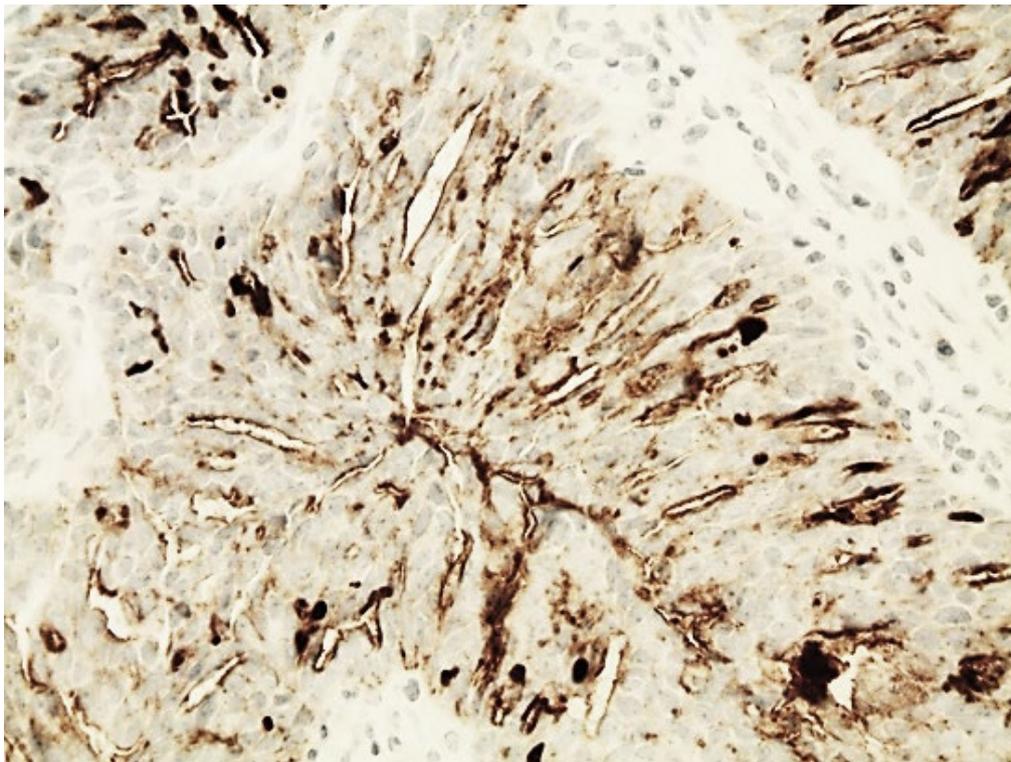
**Рисунок 55 - Негативная экспрессия CK20, СЕА, Inhibin, Vimentin, Calretinin (негативная и очаговая), x200**

Ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki67 составила от 10 до 71% (в среднем  $47,4 \pm 7,5\%$ ) (Рисунок 56).



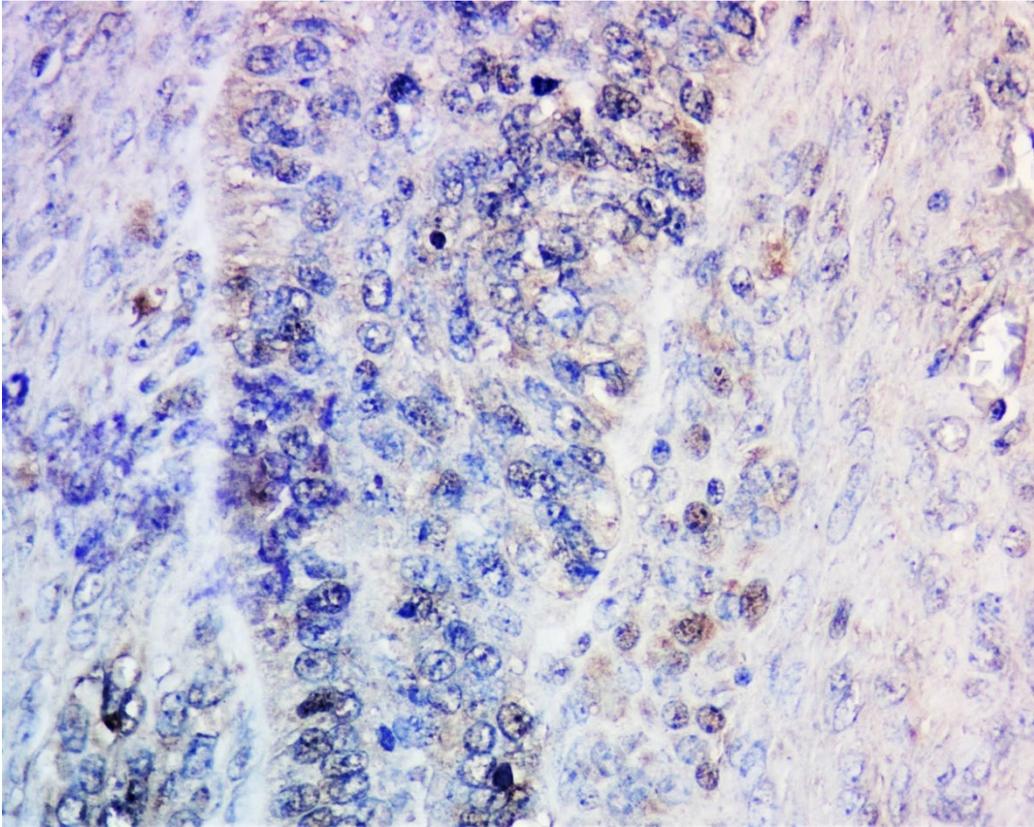
**Рисунок 56 - Ядерная экспрессия Ki-67 в группе V, x200**

Экспрессия иммуногистохимического маркера СА 125 варьировала от умеренной до выраженной (Рисунок 57).

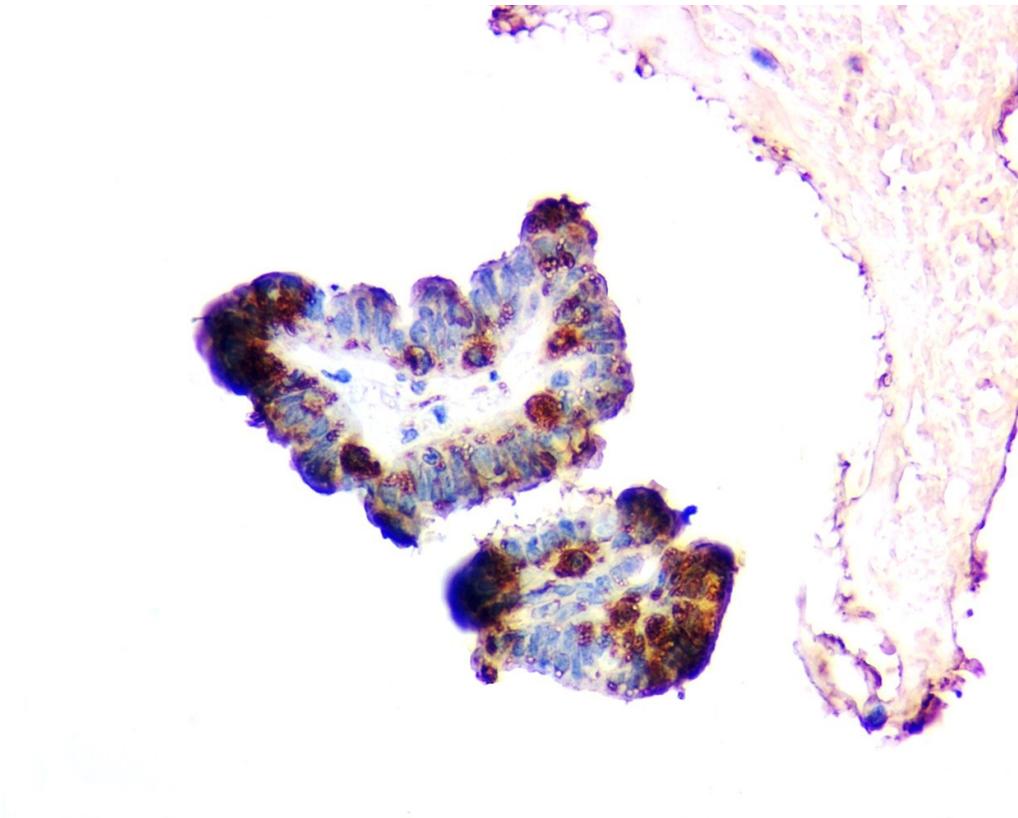


**Рисунок 57 - Умеренно выраженная экспрессия СА 125 в группе V, x200**

Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в подгруппе эндометриоидных карцином составила 10-43% (в среднем  $21.6 \pm 4.5\%$ ) и 60-67% (в среднем  $64 \pm 1.4\%$ ) в подгруппе серозных опухолей (Рисунок 58,59).

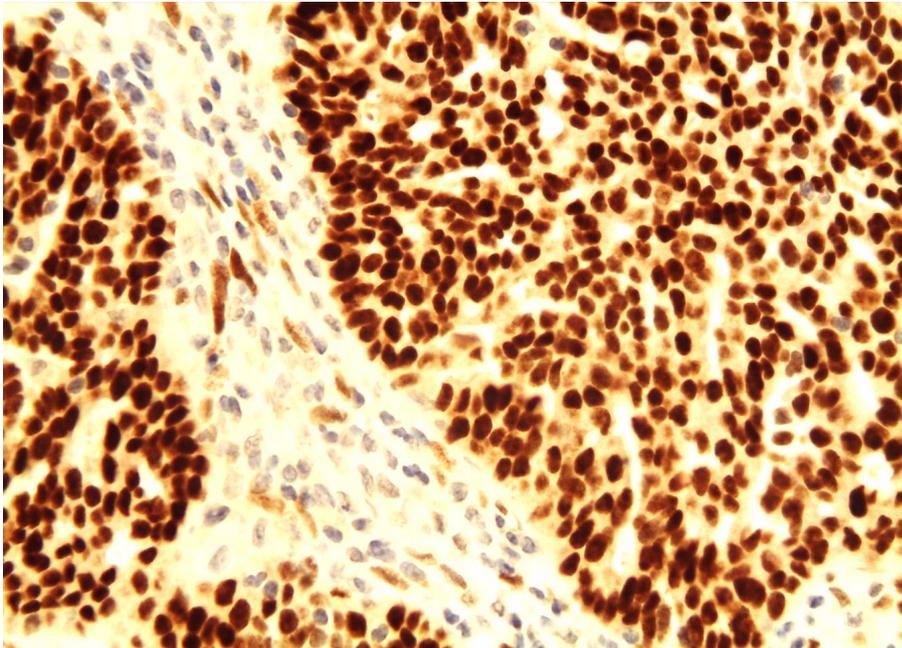


**Рисунок 58 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в эндометриоидной карциноме группы V, x400**

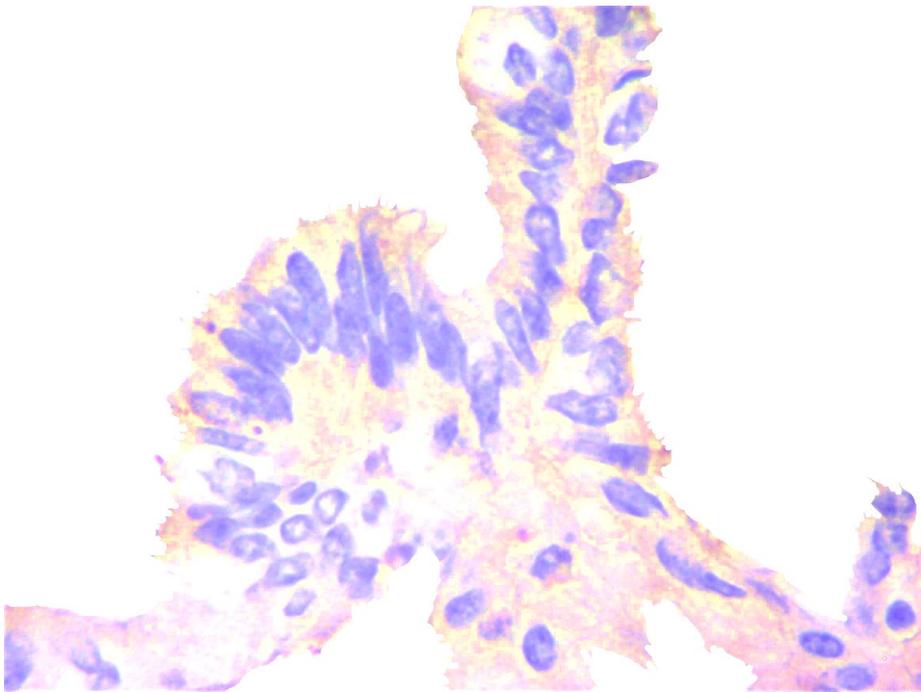


**Рисунок 59 - Ядерная экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в серозной опухоли low grade группы V, x400**

У пациенток группы V ядерная экспрессия WT1 была неоднозначная: в группе эндометриоидных карцином (n=9) у 8 из наблюдалась негативная экспрессия, у 1 – слабая очаговая и неравномерная (около 1% клеток), а в группе серозных опухолей (n=4) составила 35-50% (Рисунок 60,61).

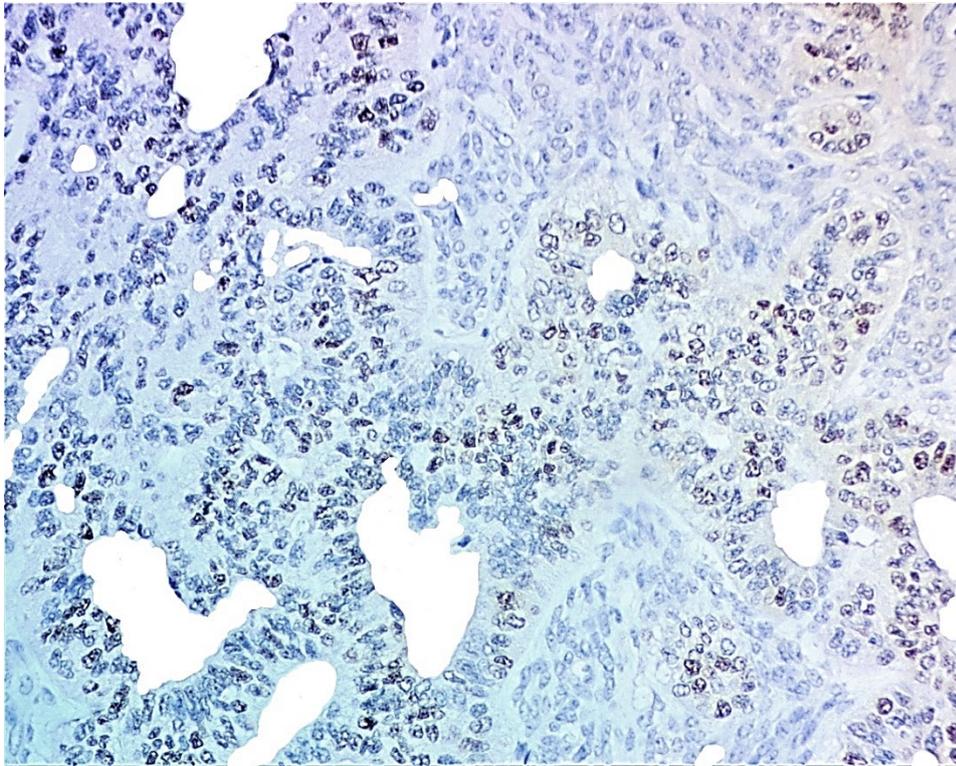


**Рисунок 60 - Ядерная экспрессия WT1 в строме и эпителии серозной карциномы high-grade SET-типа группы V, x400**

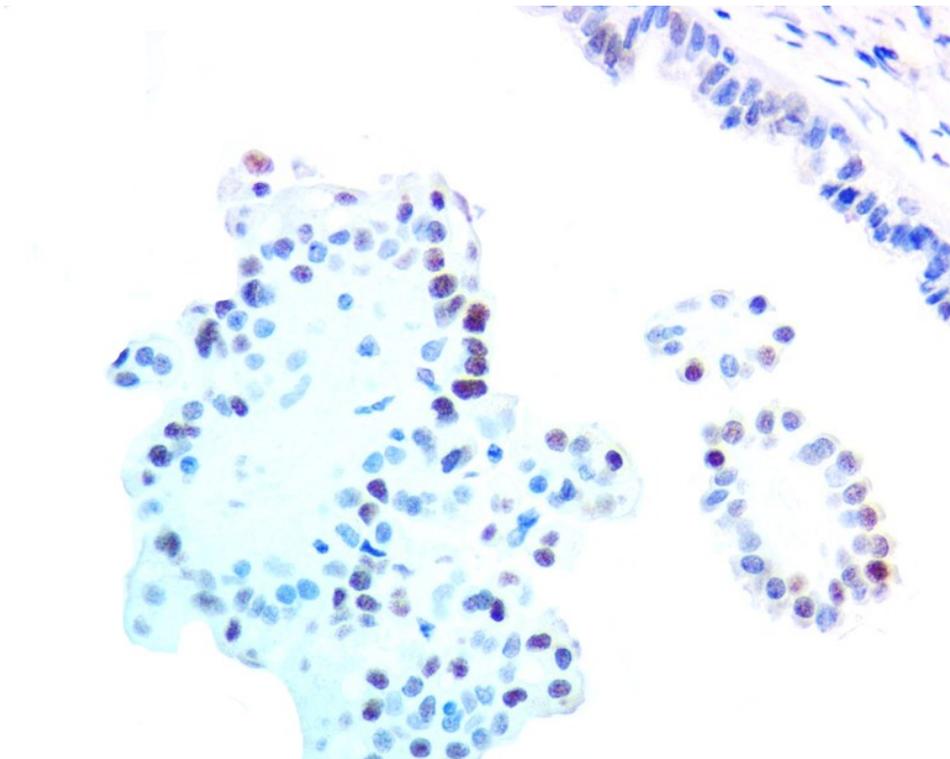


**Рисунок 61 - Ядерная экспрессия WT1 в строме и эпителии эндометриоидной карциномы группы V, x400**

В эндометриоз-ассоциированных опухолях экспрессия p53 была преимущественно wild-type, и процент экспрессии составил 15-75% (в среднем  $33,56 \pm 4,6\%$ ) (Рисунок 62,63).



**Рисунок 62 - Ядерная экспрессия p53 в эндометриоидной карциноме в группе V, x200**



**Рисунок 63 - Экспрессия p53 в серозной карциноме low grade в группе V, x400**

#### Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Исследование посвящено одной из наиболее актуальных проблем — неопластической трансформации эндометриоза яичников, ее связь с опухолями яичника, в том числе с эндометриоз-ассоциированными, и изменению сывороточного онкомаркера СА 125. Согласно современным эпидемиологическим, морфологическим, молекулярно-генетическим исследованиям, эндометриоз-ассоциированные карциномы могут развиваться из эндометриоидных гетеротопий яичника.

В исследовании были оценены клинические параметры, поскольку существуют опубликованные исследования, показывающие, что возраст, ИМТ и наличие лейомиомы указывают на более высокий риск злокачественной трансформации ДЭКОЯ [326,327].

Проводились исследования коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) для выборок более 60, а также оценивались показатели непараметрической статистики, такие как коэффициент Манна-Уитни ( $U$ ) и коэффициент корреляции Спирмана ( $r_s$ ).

Была выявлена сильная прямая связь между уровнем сывороточного СА 125 и экспрессией серозных иммуногистохимических маркеров WT1 и p53, а также умеренная прямая зависимость между экспрессией WT1 и экспрессией иммуногистохимического маркера СА 125 (Таблица 17).

**Таблица 17 - Оценка взаимосвязи клинических и иммуногистохимических параметров во всех группах ДЭКОЯ**

	СА 125 в сыворотке крови, МЕ/мл	Экспрессия СА 125 в эпителии, баллы	День цикла	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ДЭКОЯ, диаметр, мм	Экспрессия p53 в эпителии, %	Экспрессия WT1 в эпителии, %
СА 125 в сыворотке крови, МЕ/мл	-	<b>0,74</b>	0,15	-0,14	0,09	<b>0,81</b>	<b>0,84</b>
Экспрессия СА 125 в эпителии, баллы	<b>0,74</b>	-	0,11	-0,15	0,08	<b>0,71</b>	<b>0,64</b>
День цикла	0,15	0,11	-	-0,04	0,15	0,16	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,14	-0,15	-0,04	-	-0,06	-0,14	-0,11
ДЭКОЯ, диаметр, мм	0,09	0,08	0,15	-0,06	-	0,14	0,11
Экспрессия p53 в эпителии, %	<b>0,81</b>	<b>0,71</b>	0,16	-0,14	0,14	-	<b>0,79</b>
Экспрессия WT1 в эпителии, %	<b>0,84</b>	<b>0,64</b>	0,07	-0,11	0,11	<b>0,79</b>	-
Примечание – данные в ячейках – значения коэффициента Пирсона, r							

0,70-0,99	Сильная прямая корреляция
0,3-0,69	Умеренная прямая корреляция
0,01-0,29	Слабая прямая корреляция
-0,01- -0,29	Слабая обратная корреляция

При оценке непараметрическими методами был установлен начальный уровень сывороточного СА 125, при котором наблюдались изменения в экспрессии иммуногистохимических серозных маркеров WT1, p53 и определялась умеренная прямая или обратная корреляция с клиническими параметрами. Начиная с группы III (61-90 МЕ/мл) была выявлена умеренная прямая связь между размерами ДЭКОЯ

и экспрессией иммуногистохимических маркеров WT1 и p53, а также уровнем сывороточного СА 125, а также умеренная обратная связь между ИМТ и уровнем экспрессии этих иммуногистохимических маркеров и СА 125. В группе IV (91-301 МЕ/мл) была выявлена умеренная прямая связь между размером ДЭКОЯ и уровнем сывороточного СА 125 и экспрессией p53, а также умеренная обратная связь между ИМТ и сывороточным СА 125 и экспрессией WT1. В группе карцином яичника также обнаружена умеренная обратная связь между размером опухоли и сывороточным СА 125 и между ИМТ и сывороточным СА 125 и экспрессией WT1. При оценке коэффициента Манна-Уитни, не было обнаружено различий в выборках. Не было обнаружено значимой корреляции между размером ДЭКОЯ, ИМТ и экспрессией СА 125, WT1 и p53 в группах I-II (0-60 МЕ/мл), коэффициент Спирмана составил -0,02-0,29, что свидетельствует о слабой прямой/обратной связи (Таблица 18).

**Таблица 18 - Оценка взаимосвязи уровня СА 125 в плазме крови, ИМТ и размера с экспрессией WT1, p53 и СА 125 по группам**

Группы	Размеры			ИМТ		
	WT1	p53	СА 125	WT1	p53	СА 125
I (СА 125 = 0-35 МЕ/мл), n=69	-0,2	0,2	0,09	- 0,1	-0,16	- 0,14
II (СА 125 = 36-60 МЕ/мл), n=17	0,28	0,01	- 0,02	-0,2	- 0,22	- 0,2
III (СА 125 = 61-91 МЕ/мл), n=10	<b>0,5</b>	<b>0,6</b>	<b>0,3</b>	<b>- 0,35</b>	<b>- 0,6</b>	<b>- 0,3</b>
IV (СА 125 = 90-301 МЕ/мл), n=8	0,24	<b>0,57</b>	<b>0,65</b>	<b>- 0,57</b>	- 0,19	<b>- 0,4</b>

Продолжение таблицы 18						
Группы	Размеры			ИМТ		
	WT1	p53	CA 125	WT1	p53	CA 125
V (карциномы), n=13	- 0,1	- 0,2	- 0,3	- 0,6	- 0,1	- 0,3
Примечание – данные в ячейках – значения коэффициента Спирмана, $r_s$						
0,3-0,69	Умеренная прямая корреляция					
-0,3- -0,69	Умеренная обратная корреляция					
0,01-0,29	Слабая прямая корреляция					
-0,01 - -0,29	Слабая обратная корреляция					

Значимой корреляции между возрастом, менархе, днем менструального цикла, диаметром доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника и индексом массы тела не было выявлено.

Полученные нами результаты показали, что клинически значимым является уровень СА 125 в плазме крови более 60 МЕ/мл, при котором происходят изменения в морфологии эпителия по серозному типу, ассоциированные с увеличением в размерах ДЭКОЯ и снижением ИМТ у пациенток.

Учитывая невысокую частоту неопластической трансформации эндометриоза, нами была выполнена часть работы, посвященная изучению особенностей эндометриоза яичника при различных уровнях СА 125 и его связи с карциномами яичника. После проведения гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования нами были выявлены изменения в экспрессии WT1, p53, *ARID1A*(BAF250a) и наличие мутации гена *KRAS* в эпителии доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника, подобные иммунофенотипу серозных опухолей. Результаты представлены в Таблице 19.

**Таблица 19 – Сравнительная характеристика иммуногистохимического фенотипа и молекулярно-генетического исследования групп ДЭКОЯ и карцином яичника**

Группа	Ki-67	WT1	p53	CA 125	<i>ARID1A</i> (BAF250a)	Мутация гена <i>KRAS</i>
<b>I (0-35 МЕ/мл), n=69</b>	1-2%	-	Дикий тип (wt)	1-2+	70-95%	Обнаружена
<b>II 36-60 МЕ/мл), n=17</b>	1-2%	-	Дикий тип (wt)	1-2+	70-96%	-
<b>III (61-90 МЕ/мл), n=10</b>	1-3%	<b>20,7%</b>	<b>Дикий тип (wt)</b>	2-3+	<b>75-93%</b>	-
<b>IV (91-301 МЕ/мл), n=8</b>	1-4%	<b>77%</b>	<b>Мутантный тип (mt)</b>	2-3+	<b>83-90%</b>	Обнаружена
<b>V эндометриоидная , n=10</b>	10-15%	-	Дикий тип (wt)	1-2+	10-43%	н/д
<b>V серозная low-grade, n=2</b>	10-15%	<b>35-50%</b>	<b>Дикий тип (wt)</b>	2-3+	<b>60-67%</b>	н/д
<b>V серозная high-grade (SET- типа), n=1</b>	50-71%	<b>50-80%</b>	<b>Мутантный тип (mt)</b>	2-3+	<b>60-67%</b>	н/д
Примечание – одинаковым цветом выделены схожие иммунофенотипы						

Эти изменения соответствуют генетическим и эпигенетическим процессам, возникающих под воздействием эндогенных факторов. Генная сеть эндометриоза включает гены гормонов и их рецепторов, опухолевых супрессоров, систем детоксикации, цитокинов и их рецепторов, эмбрионального развития и клеточной пролиферации и др., участвующих более чем в 30 метаболических путях (Рисунок 64) [259].

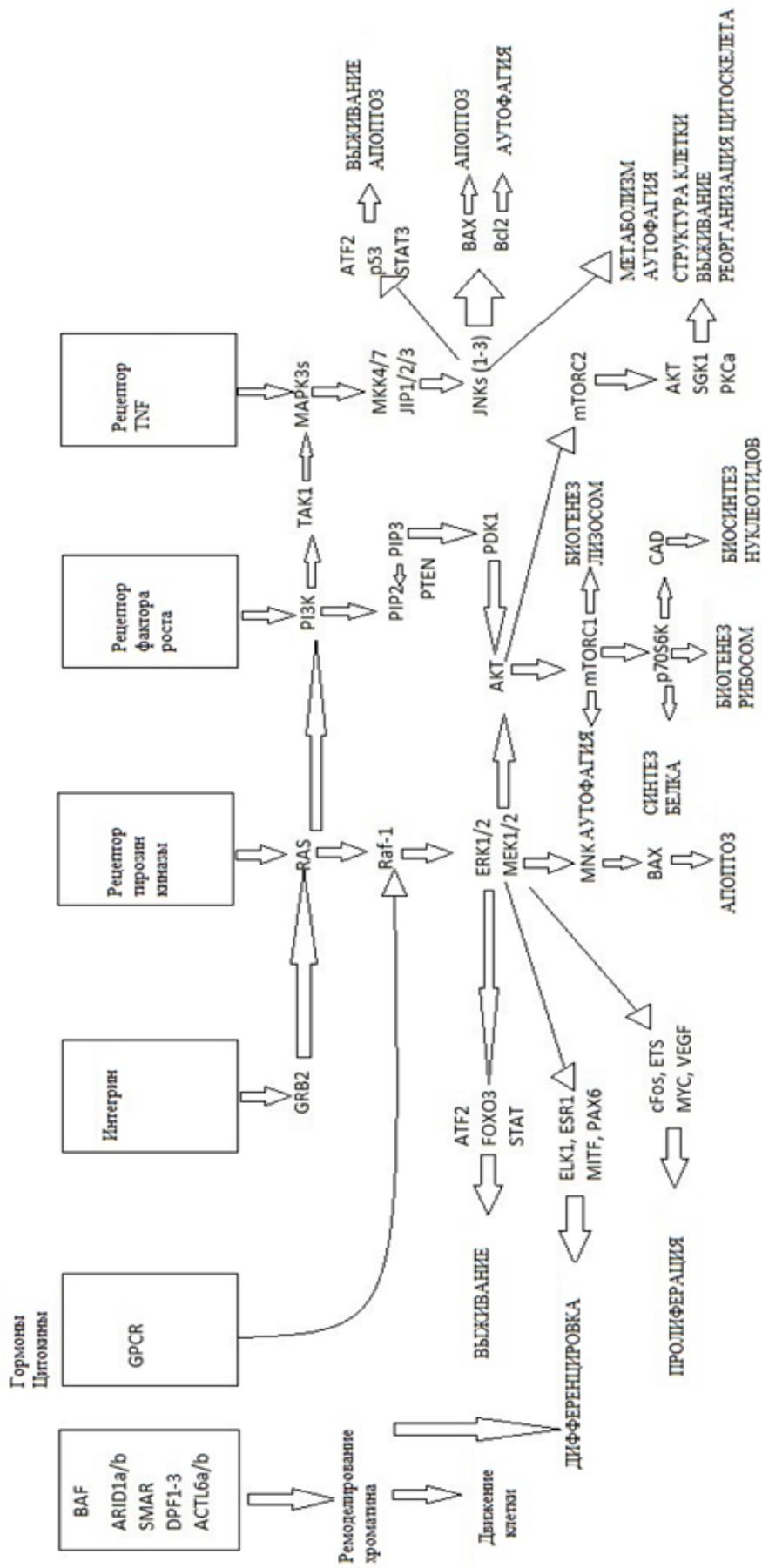


Рисунок 64 - Молекулярные механизмы неопластической трансформации ДЭОЯ

Исходя из данной схемы, важными точками в дифференцировке эпителия являются изменения в ремоделировании хроматина (*ARID1A*), изменения в генах группы *RAS* (*KRAS*), а также опосредовано влияет комплекс mTORC1 и mTORC2. Механистическая мишень рапамицина (mTOR) является сильно консервативной атипичной серин/треонин-протеинкиназой. Она взаимодействует с другими белками, формирует два мульти-белковых комплекса: mTOR комплекс-mTORC1, и mTOR комплекс-mTORC2. Оба комплекса содержат mLST8/GβL и DEPTOR. mTORC1 также содержит регуляторный белок mTOR (Raptor) и пролин-содержащий Akt-субстрат 40kDa (PRAS40), причем Raptor взаимодействует с целевыми элементами сигнального пути рапамицина (TOS) субстратов mTOR в рапамицин-чувствительной манере для активации этого комплекса. mTORC2 также содержит рапамицин-нечувствительный компонент мишени рапамицина млекопитающих (Rictor), субъединица mTOR (mSIN1) и белок, наблюдаемый при Rictor 1 и Rictor 2 (Protor1/2). Функциональная активность mTORC2 зависит от Rictor и mSIN1. Сигнальный путь mTOR может быть активирован восходящими сигналами, включающими факторы роста (например, инсулин, IGF1), клеточный стресс, метаболизм/энергетика клетки (например, O<sub>2</sub> и АТФ/АДФ), аминокислотные питательные вещества (например, лейцин и аргинин) и нейромедиаторы (например, нейропептиды и глутамат).

Сигнальный путь mTOR контролирует несколько фундаментальных биологических процессов, включая трансляцию и круговорот белков, метаболизм липидов и глюкозы, клеточный рост, пролиферацию, выживание, аутофагию, организацию цитоскелета и т. д. Аберрантная сигнализация mTOR связана с патофизиологией таких заболеваний, как неопластическая трансформация, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [146,147,276].

В 2012 году группа исследователей установила положительную связь между эндометриозом и некоторыми группами злокачественных опухолей яичников, такими как эндометриоидные, светлоклеточные и серозные low-grade, основываясь на данных более чем 21 000 пациентов [287]. В 2015 и 2019 годах Wang Y et al. при проведении исследования с использованием иммуногистохимических маркеров

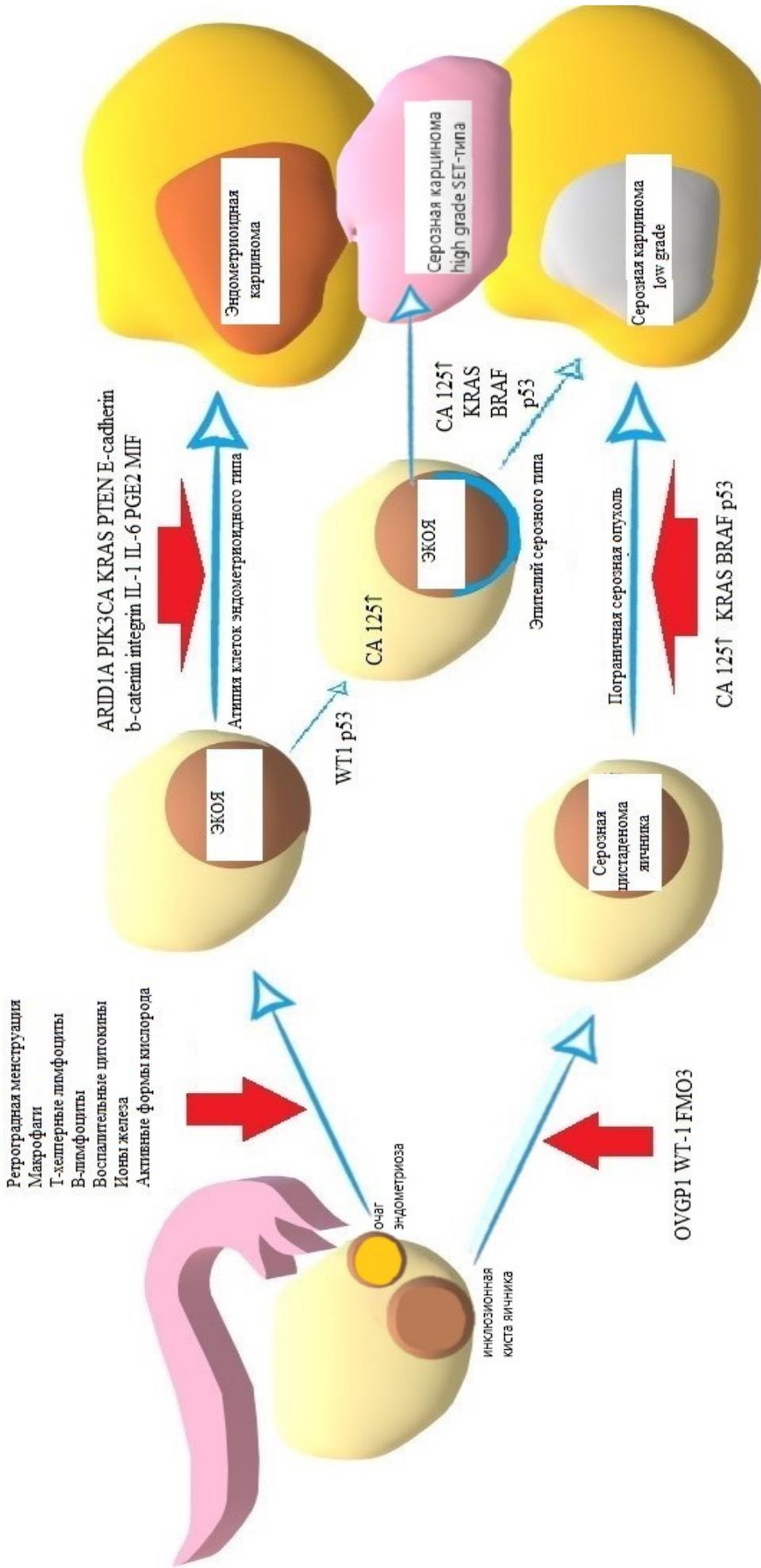
OVGP1, WT1 и FMO3 показали, что LGSC развиваются из трубного эпителия кистозных включений яичников [318,319]. Аномальная экспрессия белка WT1 известна как маркер серозной дифференцировки, так как он имеет положительную экспрессию в серозных опухолях яичников [255,292].

Существует метод дифференциальной диагностики HGSC и LGSC яичников, основанный на соотношении p53/P16, но авторы этого исследования отметили, что рутинная морфологическая диагностика лучше ассоциирована с исходом выживаемости пациентки [296]. Те же авторы приводят данные, что экспрессия WT1 наблюдалась в 71,4% LGSC и 57,1% HGSC, экспрессия p53 была полностью отрицательной в 81% LGSC и 30,6% HGSC, очаговой в 9,5% LGSC и 1,2% HGSC, диффузной в 9,5% LGSC и 68,2% HGSC [296].

Другие исследователи не обнаружили экспрессии p53 при солидном эндометриозе, а также в случае эндометриоза сосуществующего с эндометриоз-ассоциированными опухолями [218]. Такие результаты вероятнее всего, связаны с небольшой выборкой из 29 случаев без каких-либо значимых корреляций с сывороточными биомаркерами.

Исследование Ma X et al показало, что мутация гена *PTEN* является ранним индикатором, а мутация гена *TP53* - поздним индикатором злокачественной трансформации эндометриоза [272]. В настоящем исследовании также была обнаружена экспрессия p53 более 75% в 5 случаях с уровнем СА 125 в сыворотке крови 94,3-301 Е/мл, что может отражать серозную трансформацию эпителия, существующей в течение длительного времени и, возможно, свидетельствует о начале неопластических изменений.

В нашем исследовании на основании гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований мы выделили два возможных пути неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника: по серозному пути low-grade и high-grade. Суммируя данные современной литературы по патогенезу эндометриоза и полученные нами результаты, была предложена схема возможного развития карцином яичника из ДЭКОЯ (Рисунок 65).



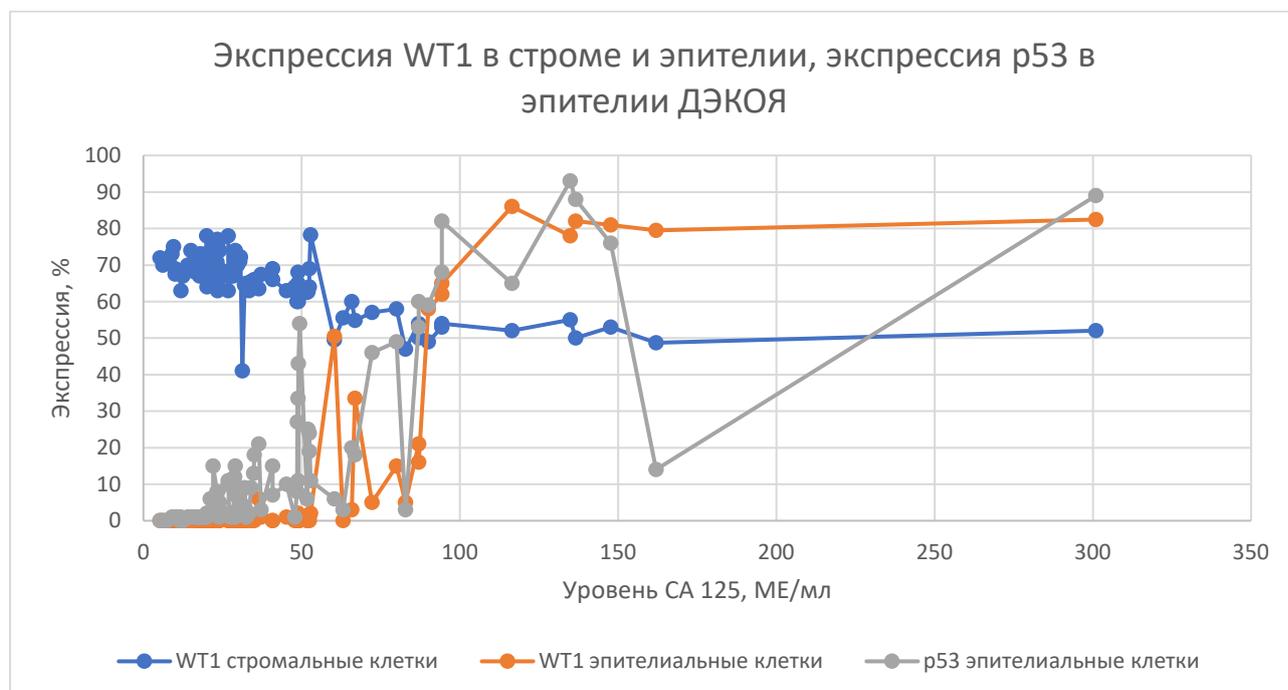
**Рисунок 65 - Предположительные механизмы развития эндометриоз-ассоциированных карцином яичника**

ИКЯ - инклюзионная киста яичника; ДЭКОЯ - эндометриодное кистозное образование яичника; OVGPI - яйцевод-специфичный протеин; WT1 - белок опухоли Вильмса; FMO3 - флавин-содержащая монооксигеназа 3; ARID1A - AT-содержащий интерактивный домен-содержащий протеин 1A; PIK3CA - фосфатидилинозитол-3-киназа, каталитическая субъединица; KRAS - белок RAS/MAPK пути; BRAF - v-Raf вирусный онкоген гомолог мышиной саркомы; PTEN - гомолог фосфатазы и тензина; E-cadherin - E-кадгерин; b-catenin - бета-катенин; IL-1 - интерлейкин 1; IL-6 - интерлейкин 6; PGE2 - простагландин E2; MIF - ингибитор миграции макрофагов; p53 - белок p53; CA 125 - карбогидратный/раковый антиген 125.

Согласно схеме, ДЭКОЯ могут быть предшественниками как эндометриоидных карцином, через пути мутации гена *ARID1A*, PI3K/АКТ, MAPK/ERK, так и серозных карцином low-grade и high-grade (SET-типа) через пути мутации гена *TP53*, RAS/MAPK.

При статистическом анализе данных нами была выявлена сильная прямая зависимость между уровнем СА 125 в сыворотке крови и уровнем экспрессии WT1 в эпителии ДЭКОЯ (коэффициент корреляции Пирсона,  $r = 0,84$ ,  $p < 0,0001$ ) и между уровнем СА 125 в сыворотке крови и уровнем экспрессии p53 (коэффициент корреляции Пирсона,  $r = 0,81$ ,  $p < 0,0001$ ), при этом отмечалась умеренная обратная зависимость между уровнем СА 125 и уровнем экспрессии WT1 в строме ДЭКОЯ (коэффициент корреляции Пирсона,  $r = -0,68$ ,  $p = 0,002$ ), а также между экспрессией WT1 в эпителии и строме ДЭКОЯ (коэффициент корреляции Пирсона,  $r = -0,69$ ,  $p = 0,5$ ).

При исследовании взаимосвязи между экспрессией WT1 и p53 в эпителии ДЭКОЯ была выявлена сильная прямая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона,  $r = 0,79$ ,  $p < 0,0001$ ) (Рисунок 66).



**Рисунок 66 - Экспрессия WT1 в эпителии и строме, экспрессия p53 в эпителии ДЭКОЯ в зависимости от уровня СА 125 в сыворотке крови**

Согласно нашему исследованию, при сравнении иммунофенотипа ДЭКОЯ и карцином яичника, очаговая серозная дифференцировка эпителия ДЭКОЯ по типу low-grade: WT1+/p53+wt/*ARID1A*(BAF250a)+ с экспрессией серозных маркеров WT1 (20,7%) и p53 (31,7%) и по типу high-grade: WT1+/p53+mt/*ARID1A*(BAF250a)+ с экспрессией серозных маркеров WT1 (77%) и p53 (71,9%) наблюдалась с повышением уровня СА 125 более чем на 60 МЕ/мл. Эти данные свидетельствуют о неопластической трансформации в направлении серозных карцином яичника, так как эпителиоциты ДЭКОЯ имеют сходные иммуногистохимические профили с серозными карциномами яичников. При этом не наблюдалось сходства иммунофенотипа с эндометриоидными карциномами, так как в них экспрессия WT1 и p53 не наблюдалась или была очень слабой и очаговой. Кроме того, экспрессия *ARID1A*(BAF250a) в ДЭКОЯ была близка к таковой в серозных карциномах и отличалась от эндометриоидных. Согласно литературным данным, злокачественная трансформация ДЭКОЯ в эндометриоидную карциному может происходить при уровне СА 125 в пределах нормы в сыворотке крови [70]. По результатам нашего исследования мы предполагаем, что ДЭКОЯ может трансформироваться в серозную опухоль яичника и что этот процесс сопровождается повышением уровня сывороточного СА 125.

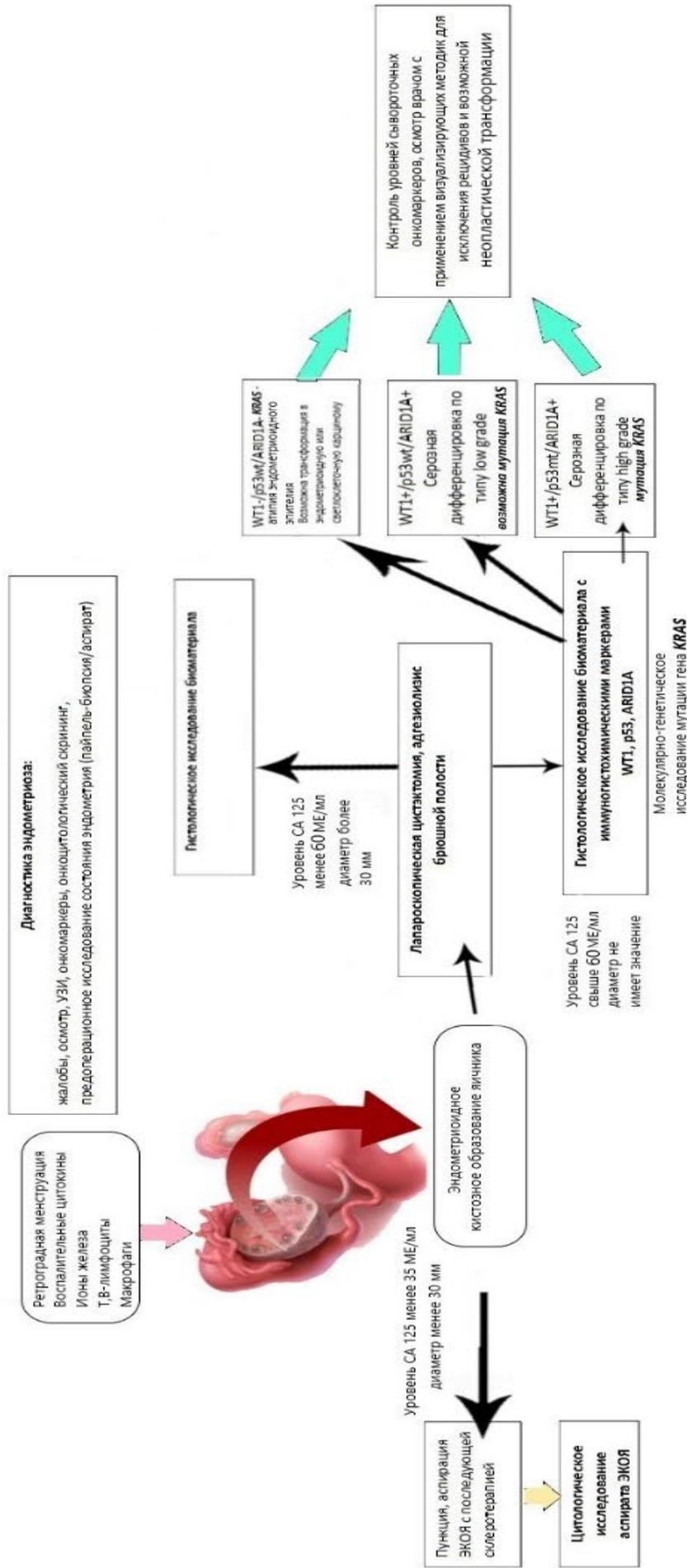
Bulun et al. установили, что стромальные клетки ДЭКОЯ свободны от мутаций. В данном исследовании было также показано что стромальные клетки не проявляли никаких изменений в экспрессии иммуногистохимических маркеров [229]. Кроме того, эти авторы отметили, что клетки стромы содержат распространенные эпигенетические дефекты, которые изменяют экспрессию генов и индуцируют прогестерон-резистентную воспалительную среду. Последующее эстрогенное действие в строме приводит к паракринной активации соседних эпителиальных клеток, что усиливает пролиферацию, вызывая накопление мутаций и злокачественную трансформацию в эпителиальных клетках ДЭКОЯ и приводит к эпителиальному раку яичника [229].

Исходя из обнаруженных морфологических особенностей трансформации эндометриоидных кистозных образований, мы рекомендуем выполнение

иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии p53 и WT1 и *ARID1A* (BAF250a), а также проведение молекулярно-генетического исследования мутаций гена *KRAS*, так как даже при нормальных значениях уровня СА 125 в сыворотке крови мы наблюдали данную мутацию в эпителиальных клетках.

Предложенная нами панель антител достоверно выявляет нормальный эпителий (WT1-/p53+wt/*ARID1A*(BAF250a)+), серозную дифференцировку эпителия ДЭКОЯ по типу low-grade (WT1+/p53+wt/*ARID1A*(BAF250a)+), а в случае экспрессии p53 по мутантному типу и обнаружения мутации гена *KRAS* – возможность трансформации по типу high-grade (WT1+/p53+mt/*ARID1A*(BAF250a)+). Кроме того, в случае если в эпителии произойдет потеря экспрессии *ARID1A*(BAF250a), то можно сделать теоретический вывод о возможности трансформации ДЭКОЯ по типу атипичного эндометриоза с профилем WT1-/p53+wt/*ARID1A*(BAF250a)-, с последующим возможным развитием эндометриоидной или светлоклеточной карциномы, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Эндометриоз, безусловно, не всегда является облигатным предраковым процессом для гетерогенной группы злокачественных опухолей яичника и частота малигнизации эндометриоидных поражений невысока. Тем не менее, учитывая высокую распространенность наружного генитального эндометриоза, необходимо проведение патогенетического лечения эндометриоза и долгосрочное наблюдение за данными женщинами. Для решения этой проблемы мы разработали алгоритм диагностики и принципов лечения пациенток с эндометриоидными кистозными образованиями яичника в зависимости от уровня сывороточного онкомаркера СА 125 и иммуногистохимического и молекулярно-генетического профиля (Рисунок 67).



**Рисунок 67 - Алгоритм диагностики и лечения пациенток с доброкачественными эндометриозными кистозными образованиями яичника**

При использовании данного алгоритма необходимо учитывать молекулярно-генетическое исследование мутации гена *KRAS* – наличие мутации указывает на серьезную дифференцировку эпителия ДЭКОЯ по типу high-grade.

Таким образом, использование иммуногистохимических маркеров WT1, p53 и *ARID1A*(BAF250a) в комплексе с молекулярно-генетическим исследованием мутации гена *KRAS* при морфологическом изучении операционного материала ДЭКОЯ позволяет диагностировать ранние изменения в эпителии и скорректировать последующее лечение пациенток в связи с возможностью неопластической трансформации таких образований. При этом механизм и неопластической трансформации все еще остается не до конца изученным и требует дальнейших исследований.

В случае, если методом выбора лечения эндометриоидных кистозных образований яичников выбрана УЗИ-ассистированная аспирация, то в обязательном порядке проводится цитологическое исследование полученного содержимого.

При цитологическом исследовании аспириатов отмечается большое количество лизированных эритроцитов, массивные скопления макрофагов, сидерофагов, гранул гемосидерина, эпителиальные клетки могут быть расположены в кластерах, без признаков атипии (нормальное ядерное/цитоплазматическое соотношение, ровная ядерная мембрана, равномерно распределенный хроматин) [240]. В качестве дифференциальных диагностических критериев, отличающих эндометриоидное кистозное образование от группы серозных/муцинозных цистаденом, является наличие у последних бесструктурного слабоэозинофильного вещества в качестве фона препарата, соответствующего жидкому содержимому цистаденомы, незначительное количество неизмененных эритроцитов, а также скудные скопления эпителия серозного/муцинозного типов, без признаков атипии [240].

Следует отметить, что при цитологическом исследовании аспириатов кистозных образований яичника диагностика неопластических процессов является неполной без применения иммуноцитохимического исследования [240].

Злокачественные новообразования яичников часто ассоциированы с доброкачественными кистозными образованиями, такими как инклюзионные кисты, эндометриодные кисты, серозные/муцинозные цистаденомы [232]. Кроме того, существует теория о постепенной эволюции серозной цистаденомы в пограничную серозную опухоль, а затем через атипичную серозную опухоль в серозную карциному low-grade [290]. Для эндометриодных кист яичника актуальным является исключение атипичии эпителиальных клеток, с этой целью крайне важно определение как клеточного состава в цитологическом аспирате, так и признаков клеточной атипичии [314].

Для группы пограничных опухолей яичника цитологическое исследование ограничено, так как провести дифференциальную диагностику между ними и карциномами на основании только клеточного состава невозможно [314].

Основываясь на данных литературы, а также собственном опыте, цитологическое исследование аспириатов кистозных образований яичника имеет высокую точность при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными процессами в яичнике [225,280]. При этом цитологическое исследование имеет ограниченное значение и может быть применено только в случаях полной уверенности врача в доброкачественности процесса, так как в данном исследовании выявлено, что и при нормальных уровнях СА 125 (31,3 МЕ/мл) могут в единичных случаях наблюдаться мутации гена *KRAS*, что, возможно, свидетельствует о раннем этапе развития атипичного эндометриоза либо серозной дифференцировки и требует дальнейшего исследования в этом направлении на большем количестве клинического материала.

Таким образом, требуется дальнейшее изучение патогенеза эндометриодных кистозных образований яичника и эндометриоз-ассоциированных опухолей, поиск новых иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров, что позволит раскрыть взаимосвязь данных заболеваний и определить новые пути профилактики и лечения рака яичника у женщин с эндометриозом.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что СА 125 в сыворотке крови пациенток с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичников является надежным диагностическим маркером, подтверждающим «доброкачественное» течение заболевания при его концентрации 0-35 МЕ/мл. При уровне СА 125 36-60 МЕ/мл серозной дифференцировки эпителия не было обнаружено, но, начиная с уровня 61 МЕ/мл в эпителии эндометриоидных кистозных образований яичника отмечалась тенденция к трансформации по серозному типу у 100% обследованных пациенток.

2. Существует сильная прямая корреляция между повышением сывороточного онкомаркера СА 125 свыше 60 МЕ/мл и изменениями иммунофенотипа по серозному типу low-grade (WT1+/p53+wt/ARID1A(BAF250a)+/KRAS-), где уровень ядерной экспрессии WT1 составил в среднем 20,7%, p53 — в среднем 31,7% и high-grade (WT1+/p53+mt/ARID1A(BAF250a)+/KRAS±), где уровень ядерной экспрессии WT1 составил в среднем 77%, p53 — в среднем 71,9% с 4 случаями экспрессии свыше 80%, что соответствует mutant-type,  $p < 0,0001$ . Эта корреляция может свидетельствовать о том, что эпителий ДЭКОЯ с серозной дифференцировкой продуцирует гликопротеин СА 125, что способствует его повышению в сыворотке крови.

3. На основании клиничко-морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей карцином яичников (эндометриоидных, серозных low-grade, серозных high-grade БТ-типа) установлено, что иммунофенотип серозных карцином low-grade соответствовал иммунофенотипу доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника при повышении СА 125 с 61 до 90 МЕ/мл: WT1+/p53+wt/ARID1A(BAF250a)+/KRAS-; иммунофенотип серозной карциномы high-grade (БТ-типа) соответствовал иммунофенотипу доброкачественных эндометриоидных кистозных образований

яичника при повышении СА 125 свыше 91 МЕ/мл: WT1+/p53+mt/*ARID1A*(BAF250a)+/*KRAS*±.

4. Наиболее значимыми иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими маркерами ранней детекции неопластической трансформации доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника следует считать диагностическую панель антител WT1, p53, *ARID1A*(BAF250a), а также молекулярно-генетическое исследование мутации гена *KRAS*.

5. На основании проведенного клинико-морфологического исследования разработан алгоритм клинико-морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования операционного материала и лечения пациенток с доброкачественными эндометриоидными кистозными образованиями яичника зависимости от клинических данных пациентки и уровня сывороточного онкомаркера СА 125.

## Практические рекомендации

1. Аспирационная (склерозирующая) терапия доброкачественных эндометриоидных кистозных образований яичника с последующим цитологическим исследованием их содержимого может быть выполнена при отсутствии клинических и лабораторных признаков атипичического процесса (уровень сывороточного онкомаркера СА 125 в пределах 35 МЕ/мл, диаметр ДЭКОЯ в пределах 30 мм), а также при рецидиве ДЭКОЯ после оперативного лечения с патоморфологической верификацией диагноза.
2. Особое внимание следует уделить патолого-анатомическому исследованию в полном объеме всего операционного материала ДЭКОЯ от пациенток с неизвестным уровнем сывороточного СА 125 или уровнем свыше 60 МЕ/мл, в целях полноценного исследования эпителиального компонента. В направлении на прижизненное патолого-анатомическое исследование (ф № 014-1/у) должна быть дана информация об уровне сывороточного онкомаркера СА 125.
3. Операционный материал удаленных доброкачественных эндометриоидных кистозных образований должен быть в обязательном порядке отправлен на патоморфологическое исследование в сочетании с иммуногистохимическим маркированием с использованием предложенной панели антител: WT1, p53, *ARID1A*(BAF250a) и молекулярно-генетическим исследованием мутации гена *KRAS* в случае, если уровень сывороточного СА 125 неизвестен либо его уровень свыше 60 МЕ/мл.
4. В случае выявления серозной дифференцировки эпителия по типу low-grade/high-grade либо мутации гена *KRAS* необходимо установить наблюдение за

такими пациентками с периодическим контролем уровня сывороточного СА 125 и использованием визуализирующих методов, так как существует вероятность неопластической трансформации в опухоль серозного типа.

### Список сокращений

- ДЭКОЯ – доброкачественные эндометриоидные кистозные образования яичника  
 OIC – ovarian inclusion cyst/инклюзионная киста яичника  
 LGSC – серозная карцинома яичника low-grade  
 HGSC – серозная карцинома яичника high-grade  
 SET-тип – подтип серозной опухоли яичника high-grade с морфологическим солидным строением, подобным эндометриоидной или переходно-клеточной опухоли, но с серозным иммунофенотипом  
 OVGPI – яйцевод-специфичный протеин 1  
 WT1 – белок опухоли Вильмса 1  
 FMO3 – флавин-содержащая монооксигеназа 3  
*ARID1A* – ген, кодирующий АТ-содержащий интерактивный домен-содержащий протеин 1А  
 PI3KA – фосфатидилинозитол-3-киназа, каталитическая субъединица  
*KRAS* – ген, кодирующий белок RAS/MAPK пути  
 BRAF – v-Raf вирусный онкоген гомолог мышинной саркомы  
 PTEN – гомолог фосфатазы и тензина  
 IL-1 – интерлейкин 1  
 IL-6 – интерлейкин 6  
 PGE2 – простагландин E2  
 MIF – ингибитор миграции макрофагов  
 p53 – белок p53  
*TP53* – ген, кодирующий белок p53  
 СА 125 – карбогидратный/раковый антиген 125

## Список литературы

1. Абдуллаева Л.Х., Малышкина А.И., Анциферова Ю.С. Особенности дифференцировки в-лимфоцитов крови и перитонеальной жидкости при эндометриозе. В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". 2017. С. 187-189.
2. Абдуллаева Л.Х., Малышкина А.И., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Роль аутоантител различной специфичности в развитии эндометриоза и связанного с ним бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 14-15.
3. Абрамова С.В., Коробков Д.М. Структурно-аналитический подход к проблеме эндометриоза. Бюллетень науки и практики. 2017. № 8 (21). С. 132-138.
4. Агабабян Л.Р., Орипова А. Реабилитация пациенток с бесплодием, перенесших хирургическое лечение по поводу наружного генитального эндометриоза (НГЭ). В сборнике: сборник статей XVI Международной научно-практической конференции: в 3 ч. 2017. С. 236-238.
5. Адамян Л.В. Клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. 2016 г.
6. Адамян Л.В., Асатурова А.В., Степанян А.А., Попрядухин А.Ю. Роль механизмов апоптоза и аутофагии в патогенезе эндометриоза (обзор литературы). Журнал Проблемы репродукции. 2017. Т.4. С. 81-86.

7. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Ткачев Н.А., Микоян В.Д., Степанян А.А., Сонова М.М., Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа с глутатионом купируют экспериментальный эндометриоз у крыс. Биофизика. 2013. Т. 58. № 2. С. 302-312.
8. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Рулев В.В., Цыпурдеева А.А. Роль метастина в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 16-24.
9. Айламазян Э.К., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Цицкарава Д.З. Классификации эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 77-92.
10. Альмова И.К., Бобров М.Ю., Чупрынин В.Д., Хилькевич Е.Г., Чурсин В.В., Мельников М.В., Буралкина Н.А., Вередченко А.В. Диагностическая роль микроРНК как биологических маркеров наружного (ретроцервикального) эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2017. № 8. С. 34-40.
11. Андреев А.Е., Дробинцева А.О., Полякова В.О. Изучение связи экспрессии пролактиновых рецепторов с бесплодием у пациенток, больных наружным генитальным эндометриозом. В сборнике: Неделя науки СПбПУ. материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. 2017. С. 440-442.
12. Андреева Е.Н., Урумова Л.Т., Болотников А.И., Чубарова Г.Д., Ильичев А.В., Мальдов Д.Г. Эндометриоз: первый опыт негормональной лекарственной терапии. Медицинские новости. 2017. № 6. С. 29-33.
13. Анфиногенова Е.А. Структура генитального эндометриоза. В сборнике: Достижения и инновации в современной морфологии. сборник трудов научно-

практической конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рожд. академика Давида Моисеевича Голуба: в 2-х томах. Под редакцией П.Г. Пивченко и Н.А. Трушель. 2016. С. 34-37.

14. Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Абдуллаева Л.Х., Красильникова А.К. Дифференцировка В-лимфоцитов и продукция аутоантител при эндометриозе. Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 5. С. 251.

15. Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш. Активность фагоцитов в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом. Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 5. С. 252.

16. Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О., Рыбников С.В., Тачкова О.А. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. Фарматека. 2017. № 12 (345). С. 56-61.

17. Аскеров А.А., Сатыбалдиева А.Ж., Бозгорпоева Б.Б., Бекибаева Б.С. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2017. Т. 17. № 7. С. 7-10.

18. Ахкубекова Н.К., Цаллагова Л.В., Бестаева А.Э., Градиль Н.П. Природные лечебные факторы как add-back-терапия при гормональной терапии больных наружным генитальным эндометриозом. Курортная медицина. 2016. № 3. С. 45-53.

19. Баев Т.О., Нагорный С.Н., Герасимов А.М. Эффективность гормонального лечения инфильтративных форм эндометриоза. В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции

студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". 2017. С. 205-207.

20. Байрамова Н.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Вандеева Е.Н., Кузьмина Н.С., Ярмолинская М.И., Орлова Р.В., Оводенко Д.Л. Эндометриоидная пограничная опухоль яичника на фоне эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2018. № 2. С. 140-144.

21. Балан В.Е., Орлова С.А., Журавель А.С., Овчинникова В.В., Титченко Ю.П., Тихомирова Е.В., Злотникова Ю.П., Торшина З.В., Левкович Е.А., Ананьев В.А., Рижинашвили И.Д., Лазарева И.Н., Белая Ю.М. От истории эндометриоза к современным методам лечения. Фарматека. 2016. № 12 (325). С. 15-19.

22. Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецов С.Ю., Григорьева Д.В., Лазарева И.Н. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани. Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 6. С. 66-70.

23. Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., Белая Ю.М., Будыкина Т.С. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе. Медицинский алфавит. 2017;1(3):12-15.

24. Баранов В.С. Новое в патогенетике мультифакторных заболеваний на примере главных акушерских синдромов: эндометриоза, миомы матки и гестоза. Патогенез. 2017. Т. 15. № 3. С. 4-11.

25. Баранов В.С. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 5-7.

26. Барсегян Л.К., Оразов М.Р., Токаева Э.С. Факторы риска при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Хирургическая практика. 2016. № 3. С. 32-34.

27. Безруков О.Ф., Симачева С.А., Пучкина Г.А., Памфамиров Ю.К., Зима Д.В. Наружный эндометриоз в практике общего хирурга. В книге: Тезисы XXVII Всероссийского симпозиума по эндокринной хирургии с участием эндокринологов (Калининские чтения). 2017. С. 14-16.
28. Бичурина А.С., Гущин В.А. Методы диагностики и лечения генитального эндометриоза. В сборнике: Сборник 71-й межвузовской (VI Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием. 2017. С. 49-50.
29. Бичурина А.С., Гущин В.А., Коряушкина А.В. Клинико-анамнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 100-101.
30. Бобров М.Ю., Балашов И.С., Филиппова Е.С., Альмова И.К., Хилькевич Е.Г., Павлович С.В., Наумов В.А., Боровиков П.И., Сухих Г.Т. Использование транскриптомных баз данных для анализа патогенетических факторов эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2017. № 4. С. 34-44.
31. Борисова А.В., Стародубцева Н.Л., Козаченко А.В., Чаговец В.В., Салимова Д.Ф., Кононихин А.С., Коган Е.А., Адамян Л.В., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии. Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 101-108.
32. Бриль Ю.А. Эндометриоз: эмпирическая терапия?! StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 1 (24). С. 57-63.

33. Бурлев В.А., Ильясова Н.А. Нейроангиогенез в эндометрии у женщин с эндометриозом и хронической тазовой болью: высокая экспрессия вазоактивного интестинального пептида. Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 4. С. 87-97.
34. Бурлев В.А., Ильясова Н.А. Роль нейроангиогенеза эктопического и эутопического эндометрия в формировании боли у больных с эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 6. С. 71-82.
35. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Бабунашвили Е.Л., Барина И.В., Волощук И.Н., Барто Р.А., Зубова Е.С. Эндометриоз рубца после лапаротомии: ультразвуковая диагностика, хирургическое лечение, патологоанатомическое обоснование. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 4. С. 49-53.
36. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Кузьмина Н.С. Сочетанная гинекологическая патология при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 40.
37. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Кузьмина Н.С. Сочетанные гинекологические заболевания при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S2. С. 35.
38. Васильева А.А. Ведение пациенток с эндометриозом яичников (ретроспективный анализ и обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 103-104.
39. Васильева А.А. Ведение пациенток с эндометриозом яичников. В книге: Студенческая наука - 2017. Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. 2017. С. 86-87.

40. Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Бондаренко А.А., Осадчук Е.Г., Журавлева С.А. Молекулярно-биологические и генетические индукторы изменения слизистой оболочки эндометрия при наружном генитальном эндометриозе. *Здоровье женщины*. 2017. № 3 (119). С. 103.
41. Виноходов А.Д. Особенности родовой деятельности у пациенток после комбинированного лечения наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 5. С. 104-105.
42. Волоцкая Н.И., Недождей П.П. Оценка овариального резерва у женщин после оперативного лечения эндометриоза яичников. В сборнике: *Неделя Науки - 2017. Материалы Всероссийского молодёжного форума с международным участием*. 2017. С. 10-11.
43. Габдуллина А.Д., Пикалова М.С. Органосохраняющая тактика ведения больных с эндометриозом. В книге: *Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. Сборник материалов*. 2017. С. 78-79.
44. Герасимов А.М., Смирнов В.М., Перетятко Л.П. Влияние гормональных препаратов, используемых в лечении эндометриоза, на морфологические характеристики генитального тракта у крыс. В книге: *Мать и дитя. Материалы IX Всероссийского научного форума*. редакторы Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская; составитель П.Р. Абакаров. 2007. С. 361-362.
45. Грищенко О.В., Бобрицкая В.В., Черняк О.Л. Современные аспекты патогенетической терапии эндометриоза. *Здоровье женщины*. 2017. № 1 (117). С. 101.
46. Громова Т.А., Зайратьянц О.В., Антошечкина М.А., Калинин Д.В., Федотов Е.В., Журавлева А.В., Рябоштанова Е.И., Леваков С.А. Иммуногистохимическая

экспрессия ядерного фактора гепатоцитов-1beta (HNF-1b), маркеров пролиферации и апоптоза в очагах эндометриоза яичников. Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 3 (23). С. 16-21.

47. Громова Т.А., Леваков С.А., Гуриев Т.Д. Роль ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии в диагностике эндометриоза яичников и глубоких форм эндометриоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11. № 2. С. 50-56.

48. Гуменюк Л.Н., Симачева С.А. Психокоррекция психической дезадаптации в комплексном лечении женщин с генитальным эндометриозом. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 1. С. 11-15.

49. Гутикова Л.В., Павловская М.А. Значение матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. № 4 (56). С. 43-49.

50. Гутикова Л.В., Павловская М.А. Обоснование использования новых биомаркеров при эндометриозе. В сборнике: Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. 2017. С. 235-239.

51. Гутикова Л.В., Павловская М.А. Проблема эндометриоза: современные представления и новые горизонты. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016. Т. 6. № 5 (47). С. 657-669.

52. Гущин В.А., Бичурина А.С., Коряушкина А.В. Генитальный эндометриоз, диагностика и лечение. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 106-107.

53. Давыдов, А.И., Михалева, Л.М., Пацап, О.И. К вопросу о маркерах ранней детекции эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т.18, № 4. - С. 142-146.
54. Давыдов, А.И., Михалева, Л.М., Таирова, М.Б., Пацап, О.И. Эндометриоз яичников: форма генитального эндометриоза или отдельная нозологическая единица? // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т. 18, № 5. - С. 5-12.
55. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 6. С. 81-88.
56. Дивакова Т.С., Подгорная А.С. Индивидуализация ведения пациенток с эндометриозом матки на основе использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия. Проблемы здоровья и экологии. 2017. № 4 (54). С. 22-27.
57. Дмитриян Ю.Э., Бекова Б.Р. Эндометриоз как причина бесплодия. Молодой ученый. 2017. № 14-2 (148). С. 13-16.
58. Добродицкая А.Д., Юсупова Р.Р., Тезикова Т.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В., Кротова В.Ю., Калинкина О.Б., Краснова Н.А., Гогель Л.Ю. Эффективность реализации репродуктивной функции у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В книге: Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. 2017. С. 73-76.
59. Довгань А.А., Попова-Петросян Е.В. Современные факторы генитального эндометриоза. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. сборник

научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2017. С. 24-27.

60. Дубоссарская З.М., Грек Л.П. Взаимосвязь молекулярно-биологических нарушений в эутопическом эндометрии и субъективной оценки боли у пациенток с генитальным эндометриозом. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017. Т. 7. № 4. С. 541-549.

61. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Красильникова Л.В., Арешян К.А. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза. Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 2. С. 66-71.

62. Дятлова А.С., Линькова Н.С., Полякова В.О., Ярмолинская М.И., Самошкин Н.Г. Эндометриоз и эндометриоидные гетеротопии: от теорий происхождения к молекулярным маркерам диагностики. Успехи современной биологии. 2017. Т. 137. № 5. С. 458-467.

63. Дятлова А.С., Самошкин Н.Г., Линькова Н.С., Полякова В.О. Супрессор опухолевого роста ARID1a - молекулярный маркер диагностики эндометриоза и малигнизации эндометрия. В сборнике: Неделя науки СПбПУ. материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. 2017. С. 445-446.

64. Ермолова Н.В., Друккер Н.А., Погорелова Т.Н., Слесарева К.В., Томай Л.Р., Маркарьян И.В., Трушина С.А. Молекулярно-биологические технологии в диагностике и дифференцированном подходе к лечению эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 8-10.

65. Ермолова Н.В., Скачков Н.Н., Линде В.А., Левкович М.А. Современные представления об иммунологических механизмах формирования наружного

генитального эндометриоза. Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9(18). № 1-1. С. 179-181.

66. Ефанова Н.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Заика В.Г., Феоктистова Т.Е., Ефанов С.Ю. Корректирующая терапия в комплексном лечении эндометриоза. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 10. С. 62-64.

67. Ефименко Т.О. Клинико-лабораторные детерминанты эффективности комбинированного лечения хронической тазовой боли при различных формах генитального эндометриоза. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. Санкт-Петербург, 2016

68. Жорова В.Е. Эндометриоз: причины бесплодия и новые методы диагностики. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 2. С. 107-108.

69. Жукембаева А.М., Алипова А.З., Бабаева Ж.Р., Бекеева Ж.З., Курманалиева Ж.Е., Мурадимова А.Б., Шайдарбек Б.Ш., Аукеева А., Ахатаев А.Б., Кумарбеков Б.М., Кыдыралы Г.Е., Мамбетова Г.А., Рысбаева С.Ж. Возможности аргоноплазменной коагуляции в комплексной терапии тяжелых форм эндометриоза. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 1. С. 1-4.

70. Журина И.Ю. Диагностическая значимость лапароскопии при наружном генитальном эндометриозе. В сборнике: 50-я ежегодная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных по итогам летней производственной практики. 2017. С. 84-87.

71. Заболотнов В.С., Карнаухов Д.В., Шепелева К.В. Опыт применения диеногеста в комплексном лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 46-47.
72. Зайнетдинова Л.Ф., Правдин Е.В., Коряушкина А.В., Качурина М.С., Мякишев К.И., Игенбаева Е.В., Шундеева С.С. Клинико-anamнестические особенности и современные методы лечения женщин с наружным генитальным эндометриозом. В сборнике: Материалы IV Южно-Уральского форума перинатологов, акушеров-гинекологов, неонатологов (к 80-летию Областного перинатального центра). Материалы форума. 2017. С. 37-39.
73. Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Коряушкина А.В. Характеристика системного иммунитета у женщин с наружным эндометриозом и генитальной инфекцией. Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20). № 2. С. 312-314.
74. Зайнетдинова Л.Ф., Телешева Л.Ф., Шамаева Т.Н., Коряушкина А.В. Клинико-anamнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Человек. Спорт. Медицина. 2017. Т. 17. № 2. С. 52-61.
75. Закирова Я.Р., Бабаева Э.И., Оразов М.Р., Арютин Д.Г. Комплексная оценка репродуктивного здоровья пациенток с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения. Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16. № 4. С. 32-42.
76. Захаров И.С., Петрич Л.Н., Васютинская Ю.В., Демьянова Т.Н., Фетищева Л.Е. Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017. Т. 2. № 3. С. 88-92.

77. Захаров И.С., Петрич Л.Н., Демьянова Т.Н., Васютинская Ю.В., Фетищева Л.Е., Болотова С.Н., Рыкова М.С., Додонова Г.Х. Эндометриоз в постменопаузальном периоде (клинический случай). Гинекология. 2017. Т. 19. № 3. С. 81-83.
78. Иванов И.И., Прочан Е.Н., Тарасова Е.С., Косолапова Н.В., Черипко М.В. Современный подход к лечению эндометриоза у пациенток, планирующих беременность. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 179-184.
79. Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л. Особенности эутопического эндометрия женщин с эндометриозом. Уральский медицинский журнал. 2017. № 6 (150). С. 23-27.
80. Игенбаева Е.В., Узлова Т.В., Куренков Е.Л. Тревожно-депрессивные расстройства у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. // Казанский мед.ж.. 2017. №6.
81. Ильина А.Р., Линькова Н.С., Полякова В.О. ММР-9 Как молекулярный маркер наружного генитального эндометриоза. В сборнике: Неделя науки СПбПУ. материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. 2017. С. 461-463.
82. Кадырова Э.Ю., Черипко М.В., Прочан Е.Н. Особенности лечения бесплодия при эндометриозе яичников. Устойчивое развитие науки и образования. 2017. № 4. С. 231-234.
83. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Балдина О.А., Арчибасова О.В., Ерещенко А.А. Длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза. Аспирантский вестник Поволжья. 2017. № 1-2. С. 18-23.

84. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Калинкина Л.В., Тезикова Т.А., Алферова С.А., Михеева Е.М., Пирогова О.В., Романова С.В., Миннигулова Г.М., Кривихина Е.В. Эффективность терапии спаечной болезни малого таза у женщин с бесплодием и внутренним эндометриозом. В книге: Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. 2017. С. 153-155.
85. Каминский В.В., Прокопович Е.В. Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом. Здоровье женщины. 2017. № 7 (123). С. 32.
86. Карахалис Л.Ю., Майорова А.М.В., Климова С.В., Пенжоян Г.А. Сравнительный анализ менструальной функции пациенток с эндометриозом и девушек, рожденных от матерей с эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 48.
87. Карева Е.Н., Коцюбинская Н.А., Булатова Л.С. Молекулярно-фармакологический маркер прогноза противорецидивного действия диеногеста у пациенток с эндометриозом яичников. Медицинский алфавит. 2016. Т. 3. № 19 (282). С. 20-21.
88. Качалина О.В., Качалина Т.С., Зиновьева М.С., Коренькова А.А., Богатова М.Е. Эндометриоз шейки матки - современное состояние проблемы. Медицинский альманах. 2017. № 6 (51). С. 74-79.
89. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зиновьева М.С., Богатова М.Е. Онкологические аспекты эндометриоза гениталий. Лечащий врач. 2017. № 5. С. 61.

90. Клейменова Т.С. Получение культуры эндометриальных клеток от пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире*. 2016. № 15-1. С. 160-162.
91. Клейменова Т.С., Дробинцева А.О. Экспрессия кисспептина в эндометрии на разных стадиях эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 5. С. 114-115.
92. Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н. Результаты восстановления фертильности при эндометриозе яичников, ассоциированном с бесплодием. В книге: IX Международный конгресс по репродуктивной медицине. Материалы конгресса. Редакторы: Сухих Г.Т., Адамян Л.В.. 2015. С. 23-24.
93. Ключкина Л.А. Диеногест - современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016. №3.
94. Коваль Г.Д., Чопяк В.В., Юзько А.М. Зависимость результативности лечения бесплодия у женщин, больных эндометриозом, от состояния иммуногенетической регуляции. *Международный эндокринологический журнал*. 2016. № 8 (80). С. 52-57.
95. Коган Е.А., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. *Пространство и Время*. 2017. № 1 (27). С. 251-259.
96. Колева Н.Н. Информативные методы диагностики эндометриоза. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Роль и место информационных технологий в современной науке». С. 73-76. Магнитогорск, 28 декабря 2017 года.

97. Колева Н.Н. Консервативный способ лечения эндометриоза. Сборник статей Международной научно-практической конференции «Роль и место информационных технологий в современной науке». С. 76-79. Магнитогорск, 28 декабря 2017 года.
98. Колева Н.Н. Лапароскопия - эффективный способ диагностики и лечения эндометриоза. В сборнике: Проблемы внедрения результатов инновационных разработок. Сборник статей Международной научно-практической конференции. 2018. С. 134-136.
99. Колотовкина А.В. Клинико-патогенетические подходы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Москва, 2016.
100. Коноваленко А.А. Актуальные проблемы диагностики и лечения эндометриоза. Молодой ученый. 2016. № 25 (129). С. 153-156.
101. Коробкова Е.А., Гордиенко Е.В. Диеногест и генитальный эндометриоз. Университетская клиника. 2017 (3-2):101-103.
102. Коцюбинская Н.А. Рецепторный профиль клеток-мишеней стероидных гормонов и противорецидивная эффективность диеногеста в терапии эндометриоза яичников. автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Москва, 2016

103. Красильникова А.К., Абдуллаева Л.Х., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Особенности регуляции гуморального иммунного ответа на системном и локальном уровнях при эндометриозе. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 58-62.
104. Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Новые медикаментозные возможности в лечении пациенток с бесплодием и малыми формами эндометриоза. В сборнике: Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 170-172.
105. Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Особенности функционального состояния фагоцитов крови у пациенток с эндометриозом I-II стадии и бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 3. С. 9-14.
106. Кублинский К.С., Евтушенко И.Д., Новицкий В.В., Наследникова И.О., Ткачев В.Н. Клинико-генетические аспекты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. В мире научных открытий. 2014. № 6 (54). С. 167-174.
107. Кублинский К.С., Уразова О.И., Евтушенко И.Д., Куценко И.Г., Ковалева А.С. Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения. Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16. № 4. С. 184-194.
108. Кублинский К.С., Уразова О.И., Новицкий В.В., Куценко И.Г. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов у пациенток с эндометриозом. // МиД. 2017. №4.

109. Кузнецова И.В. Сохранение овариального резерва у больных эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 4. С. 37-42.
110. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Мусольянц Р.А., Назаренко Е.И. Особенности формирования компонентов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 3. С. 434-437.
111. Лапина И.А., Озолия Л.А., Доброхотова Ю.Э., Насырова Н.И., Патрушев Л.И., Гаврилов М.В. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противовоспалительной активности. Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 6. С. 77-81.
112. Ласкевич А.В., Адамян Л.В., Сонова М.М., Шаров М.Н., Яроцкая Е.Л., Оганесян Т.Т., Логинова О.Н., Куприянова В.А. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 6. С. 83-89.
113. Ласкевич А.В., Сонова М.М., Шаров М.Н., Зайцев А.В., Фищенко О.Н., Нахрапов Д.И., Куприянова В.А. Факторы нейроангиогенеза в формировании болевого синдрома при эндометриозе: клинико-диагностические аспекты. Российский журнал боли. 2015. № 1 (46). С. 111.
114. Лебедева А.Д., Герасимов А.М., Егорова П.Л. Особенности психосоматического статуса женщин с различными формами эндометриоза. В сборнике: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области". 2017. С. 197-198.

115. Леваков С.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В. Эндометриоз и беременность: время на вес золота. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 1 (24). С. 48-55.
116. Леваков, С.А., Громова, Т.А., Кедрова, А.Г., Шешукова, Н.А. Эндометриозассоциированный рак яичников/ С.А. Леваков // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2016. - N 12. - С.47–51.
117. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г., Маркарян И.В. Генитальный эндометриоз: теории формирования. В сборнике: . Proceedings of articles the international scientific conference. 2017. С. 417-425.
118. Левкович М.А., Ермолова Н.В., Аванесова Т.Г., Маркарян И.В. Современные взгляды на патогенез генитального эндометриоза: роль гормональных, иммунологических, генетических факторов. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 185-189.
119. Липатов И.С., Аравина О.Р. Опыт применения диеногеста в лечении эндометриоза. В сборнике: Здоровье человека в XXI веке. IX-я Российская научно-практическая конференция: сборник научных статей. 2017. С. 113-117.
120. Липатов И.С., Мартынова Н.В., Тезиков Ю.В. Лабораторные предикторы ранних репродуктивных потерь и поздних осложнений гестации у женщин с генитальным эндометриозом. Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 92-97.
121. Литвинюк А.М., Анисимова У.С., Шестакова М.А., Джатдоева А.А. Оценка оксидативного статуса эндометрия и брюшины у пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № S. С. 121-122.

122. Лучинин В.В., Анистратов С.В., Мнихович М.В., Соломатина Л.М., Шилов А.В., Васин И.В., Снегур С.В., Акопян К.А., Лучинина О.А. Экстрагенитальный эндометриоз: морфологическая диагностика. В книге: Актуальные вопросы фундаментальной, экспериментальной и клинической морфологии. Материалы Всероссийской конференции молодых специалистов. 2017. С. 156-159.

123. Лушникова А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02 / Лушникова Александра Константиновна. - Новосибирск, 2012.

124. Лысенко Б.М. Генитальный эндометриоз у женщин с гипотиреозом: патогенез, тактика лечения и профилактика рецидивов. Здоровье женщины. 2017. № 2 (118). С. 88.

125. Маклецова С.А., Бриль Ю.А. Заблудившийся в эндометрии. Подготовка к беременности пациенток с эндометриозом. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014. № 1 (18). С. 65-72.

126. Маркарьян И.В., Ермолова Н.В., Друккер Н.А., Мажугин В.Ю., Рымашевский А.Н., Трушина С.А. Морфологическое обоснование патогенетической терапии наружного генитального эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 6. С. 100-103.

127. Маркарьян И.В., Ермолова Н.В., Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Томай Л.Р., Аванесова Т.Г., Колесникова Л.В. Метаболомные особенности агматина, янтарной и лимонной кислот в сыворотке крови при наружном генитальном эндометриозе. В сборнике: . Proceedings of articles the international scientific conference. 2017. С. 426-430.

128. Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Сресели Г.М. К вопросу профилактики осложненной гестации при генитальном эндометриозе. В сборнике: Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара. материалы X Межрегиональной Юбилейной научно-практической конференции. 2017. С. 50-52.
129. Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А., Сресели Г.М., Пирогова О.В., Сапожкова Н.В., Трефилова Н.Н., Семушкина Л.С. Патогенетическое обоснование ранних репродуктивных потерь при генитальном эндометриозе. В книге: Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. 2017. С. 207-210.
130. Мартынова Н.В., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Жернакова Е.В., Агаркова И.А. Оценка коагуляционного гемостаза и тромбоцитарного звена у беременных с генитальным эндометриозом и невынашиванием в анамнезе. В книге: Клинические и медико-организационные решения по сохранению репродуктивного здоровья семьи. сборник научных работ научно-практической конференции Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. 2017. С. 213-214.
131. Матинян Г.К., Михайлова Е.Н., Тучина А.В., Лукичева Я.Ю. Новый подход к лечению внутреннего эндометриоза. В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. 2015. С. 431-432.
132. Махмудова С.Э. Проблема диагностики экстрагенитального эндометриоза. Евразийский союз ученых. 2017. № 10-1 (43). С. 38-40.

133. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № 4. С. 89-98.
134. Мельников С.Н., Тацкий А.Ф. Новый взгляд на эндометриоз: роль восстановления полноценного иммунного надзора над эктопическими клетками эндометрия. Здоровье женщины. 2017. № 7 (123). С. 99.
135. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Болтовская М.Н., Садовникова Е.А., Старосветская Н.А., Степанова И.И., Стрыгина В.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза яичников в зависимости от тяжести заболевания. Клиническая и экспериментальная морфология. 2016. № 3 (19). С. 15-21.
136. Михалева Л.М., Соломатина А.А., Хованская Т.Н., Чабиева Л.Б., Грачева Н.А., Чиграй Л.В., Михалев С.А. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников. Проблемы репродукции. 2020. Т. 26. № 3. С. 68–75.
137. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Пятилетний опыт применения ингибитора ароматазы в лечении наружного генитального эндометриоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. Т. 3. № 3. С. 167-168.
138. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Результаты применения ингибитора ароматазы в лечении больных наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 56-57.
139. Мусольянц Р.А. Дифференцированная терапия хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом. автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Иван. науч.-исслед. ин-т материнства и детства им. В.Н. Городкова МЗ РФ. Иваново, 2016

140. Новиков А.М., Ракитин Ф.А., Королева Е.Г., Нимаев В.В. Эндометриоз и лимфатическая система: новые возможности. Трансляционная медицина. 2017. Т. 4. № S3. С. 32.
141. Новикова Е.И. Дифференцированный подход к ведению пациенток с наружным генитальным эндометриозом. автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Ом. гос. мед. акад.. Омск, 2016
142. Новикова Е.И. Применение нейросетевого моделирования для диагностики внутреннего эндометриоза, миомы матки и опухоли яичников. В сборнике: Интеллектуальные информационные системы. Труды всероссийской конференции. 2016. С. 131-133.
143. Овакимян А.С. Клиническая, иммуно-морфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза. автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Москва, 2016
144. Овсиенко А.Б., Абонеева Н.Г., Гайдамака И.И. Клинико-anamнестические характеристики состояния больных с распространенными формами эндометриоза. Курортная медицина. 2016. № 4. С. 55-59.
145. Огренич Н.А., Малышко М.А., Богданович О.Л., Малолетникова И.М. Перспективы применения лекарственных растений в комплексном лечении эндометриоза. Новости медико-биологических наук. 2017. Т. 15. № 2. С. 35-37.

146. Орадова А.Ш., Сапаргалиева А.Д. ПЦР Диагностика вируса папилломы человека у женщин с эндометриозом. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017. № 2. С. 47-49.
147. Орадова А.Ш., Сапаргалиева А.Д., Шумкова Э.Н., Джардемалиева Н.Ж. Пцр-диагностика вируса папилломы человека при внутреннем эндометриозе. В сборнике: Молекулярная Диагностика 2017. сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 125.
148. Оразов М.Р., Демяшкин Г.А., Хамошина М.Б., Закирова Я.Р., Жарков Н.В., Батов М.А. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе: варианты лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (17). С. 117-125.
149. Оразов М.Р., Духин А.О., Оразмурадов А.А., Токаева Э.С., Барсегян Л.К. Нарушение обмена нейромедиаторов при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № S2. С. 74.
150. Оразов М.Р., Носенко Е.Н., Покуль Л.В., Шкрели И., Токаева Э.С., Барсегян Л.К., Закирова Я.Р., Новгинов Д.С. Сексуальная функция женщин с эндометриозом. "Когда любовь причиняет боль": систематический обзор влияния хирургического и медикаментозных методов лечения эндометриоза на сексуальную функцию женщин. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3 (17). С. 133-143.
151. Оразов М.Р., Носенко Е.Н., Хамошина М.Б., Барсегян Л.К., Токаева Э.С., Закирова Я.Р. Оценка болевого синдрома пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11. № 2. С. 18-22.

152. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Токаева Э.С., Барсегян Л.К., Закирова Я.Р. Нарушение обмена гистамина в патогенезе хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т. 61. № 2. С. 56-60.
153. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Оразмурадов А.А., Кайгородова Л.А., Марапов Д.И., Барсегян Л.К. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 17-20.
154. Орипова А. Диагностика начальных стадий наружного генитального эндометриоза (нгэ) у женщин с бесплодием. В сборнике: Фундаментальные и прикладные исследования науки XXI века. Шаг в будущее. Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции. 2017. С. 59-61.
155. Оточкин В.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике инфильтративного эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 138-139.
156. Павловская М.А., Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В., Костяхин А.Е., Кулешова Л.В., Гурин А.Л. Опыт лечения бесплодия у пациентов с наружным генитальным эндометриозом: сравнительная эффективность методов. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. Т. 15. № 2. С. 192-197.
157. Падруль М.М., Ширинкина Е.В., Махмудова С.Э. Проблема диагностики эндометриоза в рамках системного заболевания. Пермский медицинский журнал. 2018. Т. 35. № 1. С. 21-26.

158. Пацап, О.И., Таирова, М.Б., Давыдов, А.И., Михалева, Л.М. Роль цитологического исследования при склеротерапии эндометриом яичников. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. - Т. 19, № 2. - С. 5-10.
159. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 3. С. 52-61.
160. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И., Левченко Н.Е., Чемерис Г.Ю., Сивакова Н.Г. Эндометриоз и канцерогенез яичников. Онкогинекология. 2017. № 2 (22). С. 29-36.#
161. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И., Чемерис Г.Ю., Сивакова Н.Г. Эндометриоз и эндометриоидный рак яичников. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (15). С. 44-48.
162. Перфильева О.Н. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ведению больных с эндометриозом яичников, ассоциированным с бесплодием. автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Ом. гос. мед. акад.. Омск, 2015
163. Петросян М.А., Балашова Н.Н., Полянских Л.С., Егорова А.А., Киселев А.В., Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Внутрибрюшинное и подкожное моделирование эндометриоза у крыс. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 19-21.
164. Плоцкий А.Р., Биркос В.А., Амбрушкевич Л.П., Павловская Н.А., Гавина Н.Л., Савлук В.В. Диагностика и лечение эндометриоза послеоперационного рубца. Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21-22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос.

мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызилов [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Т. 1. – 184 с. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

165. Пономаренко И.В. Биоинформатическое исследование генов-кандидатов эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 140.

166. Пономаренко И.В., Батлуцкая И.В., Крикун Е.Н., Чурносков М.И. Вклад генов-кандидатов в предрасположенность к развитию сочетания эндометриоза с миомой матки. Валеология. 2017. № 3. С. 43.

167. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). С. 11-16.

168. Попова-Петросян Е.В. Перспективы восстановления фертильности женщин с эндометриозом. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2017. С. 27-29.

169. Привалихина А.В., Ярцев А.А., Спицын П.С., Плотникова А.Ю., Кузнецов Н.А., Макарова А.А., Гервальд В.Я., Пашков А.Ю., Климачев В.В., Семенихина Н.М. Морфометрическая характеристика эндометриоза матки у женщин репродуктивного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. С. 80.

170. Руженков В.А., Швец К.Н. Медико-психологические характеристики и психические расстройства при генитальном эндометриозе (распространенность, клиника и терапия). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). С. 23-29.

171. Сазонова Н.Г., Салмина А.Б., Макаренко Т.А. Неоангиогенез в развитии эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 3. С. 12-18.
172. Сатуева Э.Я. Клинический портрет больной эндометриозом яичников. БМИК. 2017. №6.
173. Седых С.А., Рубцова Н.А., Кашутина Е.И., Казакевич В.И., Митина Л.А. Трудности дифференциальной диагностики генитального эндометриоза (клиническое наблюдение). Медицинская визуализация. 2004. № 5. С. 108-111.
174. Сельков С.А., Ярмолинская М.И. Эндометриоз как патология регуляторных механизмов. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 9-13.
175. Скакова Р.С., Оразакова Н.Н., Кучкарова Ф.И. Лабораторные методы диагностики генитального эндометриоза. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017. № 3-2. С. 27-30.
176. Слесарева К.В. Клиническое значение факторов антиоксидантной защиты и клеточной регуляции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2015
177. Соколова-Попова Т.А., Кузнецова Е.Ю. Проявления генитального эндометриоза. Случай из практики. В сборнике: Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья. Сборник научных трудов региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 75-летию образования Красноярского государственного

медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого. 2017. С. 251-254.

178. Соломатина А.А., Кавталадзе Е.В., Шабрина О.В., Тюменцева М.Ю., Иванищик А.О., Стрыгина В.А. Овариальный резерв. Влияние лапароскопической кистэктомии эндометриоидных образований. Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований. США, North Charleston.-2015.-Т.2.- С.41-46.

179. Солопова А., Чуканова Е. Диагностика и лечение эндометриоза: новый взгляд. Врач. 2017. № 10. С. 15-18.

180. Сресеги Г.М., Калинкина О.Б., Трефилова Н.Н., Сапожкова Н.В. Эффективность применения нейропептидов для лечения эндометриоза. В сборнике: Здоровье женщины - основа здоровья будущих поколений. материалы научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. 2016. С. 176-179.

181. Стеняева Н., Дятлова О., Хритинин Д. Особенности ценностно-мотивационной и потребностной сфер при эндометриозе у женщин. Акушерство и гинекология. 2015. № 5. с. 23-28.

182. Стрыгина К.Х. Оценка клинической эффективности комплексного лечения пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения. Автореферат дис... кандидата медицинских наук / Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. Воронеж, 2015.

183. Тарханова Э.Ф. Анализ основных факторов бесплодия у женщин с эндометриозом. В книге: Студенческая наука - 2017. Материалы Всероссийского

научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. 2017. С. 113-114.

184. Терёшин С.М., Русакова Ю.И. Оценка информативности дополнительных методов в предоперационном обследовании у пациенток с диагнозом наружный генитальный эндометриоз. В книге: Студенческая наука - 2017. Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием. 2017. С. 114.

185. Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2016. № 11. С. 42-48.

186. Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2016. № 12. С. 87-95.

187. Ткачев Н.А. Влияние динитрозильных комплексов железа на индуцированный эндометриоз у крыс. автореферат дис. ... кандидата биологических наук / Ин-т биохим. физики им. Н.М. Эмануэля РАН. Москва, 2015

188. Ткачев Н.А., Сереженков В.А. Динитрозильные комплексы железа как перспективные средства терапии эндометриоза. В книге: Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины. Материалы VI Международной научно-практической конференции. 2015. С. 184-185.

189. Токаева Э.С., Барсегян Л.К., Никитин И.С. Влияние синдрома тазовой боли на психоэмоциональный статус пациенток с наружным генитальным эндометриозом. В книге: Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2017.

Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием : Сборник тезисов. Российский университет дружбы народов. 2017. С. 80.

190. Токаева Э.С., Оразов М.Р., Барсегян Л.К. Особенности коморбидного статуса у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Хирургическая практика. 2016. № 3. С. 24-26.

191. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А. Эндометриальная дисфункция у пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 84-85.

192. Тхазаплизева С.Ш., Молотков А.С. Эффективность мелатонина в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 151-152.

193. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Соснова Е.А., Чушков Ю.В., Гуриев Т.Д., Никонец А.Д., Бабурин Д.В. Дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухолевый процесс: причинно-следственные связи. Медицинский совет. 2017. № 11. С. 186-188.

194. Файзуллин Л.З., Карнаухов В.Н., Адамян Л.В., Горшкова О.Н., Хилькевич Е.Г., Чупрынин В.Д., Трофимов Д.Ю., Аракелян А.С. Влияние окружающей ткани на оценку экспрессии микроРНК в эктопическом эндометрии при тяжелом эндометриозе. Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 109-113.

195. Фасахутдинова Л.Х., Полянских Л.С., Балашова Н.Н. Изучение новых медикаментозных подходов к терапии эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 3. С. 157-158.

196. Феськов В.А., Тучкина И.А. Оптимизация тактики лечения бесплодия у женщин с эндометриозом яичников методами ВРТ. *Sciences of Europe*. 2017. № 11-2 (11). С. 84-88.
197. Флорова М.С. Применение метформина в терапии наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № S. С. 158-159.
198. Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Потин В.В. Перспективы использования метформина в терапии эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 2. С. 67-76.
199. Фоминская К.П. Сравнительная клиническая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием, ассоциированным с ним. В сборнике: *Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине. Сборник трудов, программа III Международного конгресса*. Под ред. Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. 2017. С. 164-165.
200. Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И. Применение фотодинамической терапии при лечении инфильтративных форм наружного генитального эндометриоза. *Лазерная медицина*. 2016. Т. 20. № 3. С. 56.
201. Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И. Фотодинамическая терапия при лечении инфильтративных форм наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. № S. С. 65-66.
202. Хачатурян А.Р., Ярмолинская М.И., Папаян Г.В. Отдаленные результаты применения фотодинамической терапии при инфильтративных формах наружного генитального эндометриоза. *Исследования и практика в медицине*. 2017. Т. 4. № S2. С. 94.

203. Хилькевич Е.Г., Лисицына О.И. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. Медицинский совет. 2017. № 13. С. 54-56.
204. Цаллагова Л.В., Майсурадзе Л.В., Дзайнуков Т.С., Хутиева С.В., Яхьяева М.С. Современные немедикаментозные технологии в комплексной терапии осложнений генитального эндометриоза. Курортная медицина. 2017. № 1. С. 55-58.
205. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Сельков С.А. Эффективность цитокинотерапии в комбинированном лечении больных с глубоким инфильтративным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 66-68.
206. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А., Рулёв В.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Иммунологические нарушения у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. № 5. С. 68-69.
207. Чантурия Т.З. Роль факторов межклеточного взаимодействия в патогенезе различных форм генитального эндометриоза. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Моск. обл. науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии. Москва, 2015
208. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Павлович С.В. Эндометриоз - фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых форм злокачественных образований. Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 43-48.
209. Швайко В.Г., Пасман Н.М., Гатилов А.В. Случаи экстрагенитального эндометриоза. В сборнике: Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине. Сборник трудов, программа III

Международного конгресса. Под ред. Н. М. Пасман, М. Ю. Денисова. 2017. С. 173-175.

210. Шевелева Т.С., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ткачук А.Г., Малушко А.В., Калинина Е.А., Зубарева Т.М. Инновационный подход в оценке роли нейрогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза в патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017. № 1. С. 40-45.

211. Щеголев А.И., Быков А.Г., Туманова У.Н., Павлович С.В. Эндометриоз и развитие опухолей. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 11. С. 49-56.

212. Щеголев А.И., Быков А.Г., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Иммуногистохимические особенности экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы при эндометриозе яичников. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017. Т. 164. № 9. С. 372-376.

213. Ярмолинская М.И., Ганбарли Н.Ф., Ткаченко Н.Н. Роль нейромодулятора кинспептина в патогенезе генитального эндометриоза. В книге: *Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов II Всероссийской конференции с международным участием*. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 44.

214. Ярмолинская М.И., Дурнева Е.И., Сельков С.А. Иммуномодулятор лонгидаза в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. №S.

215. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. № 5. С. 4-21.

216. Abreu JP de, Rebelatto CLK, Savari CA, Capriglione LGA, Miyague L, Noronha L de, Amaral VF do. The Effect of Mesenchymal Stem Cells on Fertility in Experimental Retrocervical Endometriosis. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* 2017;39 (5):217–223.
217. Adachi M, Nasu K, Tsuno A, Yuge A, Kawano Y, Narahara H. Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic stromal cells: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 2011;155 (1):85–88.
218. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(3):345-351.
219. Akinwunmi BO, Babic A, Vitonis AF, Cramer DW, Titus L, Tworoger SS, Terry KL. Chronic Medical Conditions and CA 125 Levels among Women without Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2018;27 (12):1483–1490.
220. Anglesio MS, Bashashati A, Wang YK, et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol.* 2015;236 (2):201–209.
221. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376 (19):1835–1848.
222. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60 (4):711–727.

223. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov AA. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014;12:50.
224. Bahar-Shany K, Brand H, Sapoznik S, Jacob-Hirsch J, Yung Y, Korach J, Perri T, Cohen Y, Hourvitz A, Levanon K. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014;132 (2):322–327.
225. Bandyopadhyay A, Chakraborty J, Chowdhury AR, Bhattacharya A, Bhattacharya P, Chowdhury M. Fine needle aspiration cytology of ovarian tumors with histological correlation. *J Cytol*. 2012 Jan;29(1):35-40. doi: 10.4103/0970-9371.93218. PMID: 22470227; PMCID: PMC3307449.
226. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107 (3):555–565.
227. Benaglia L, Paffoni A, Mangiarini A, Restelli L, Bettinardi N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Intrafollicular iron and ferritin in women with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94 (6):646–653.
228. 19. Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health Lond Engl*. 2015;11 (5):597–601.
229. Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology*. 2019;160(3):626-638.
230. Burghaus S, Häberle L, Schrauder MG, et al. Endometriosis as a risk factor for ovarian or endometrial cancer — results of a hospital-based case–control study. *BMC Cancer*. 2015;15:751.

231. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3):511–519.
232. Catharina. C. van Niekerk, Johan Bulten, Jose A. A.M. vanDijck, Andre L.M. Verbeek. Epithelial ovarian carcinoma types and the coexistence of ovarian tumor conditions. *J Obstetrics and Gynecology*, Volume 2011. doi:10.5402/2011/784919.
233. Chang CY-Y, Chen Y, Lai M-T, et al. BMPRII Up-Regulation via a miRNA Binding Site Variation Defines Endometriosis Susceptibility and CA 125 Levels. *PLoS ONE*. 2013;8 (12):e80630.
234. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, Barres V, Provencher D, Mes-Masson AM. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2015;130 (1):27–30.
235. Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149 (6):1192–1205.
236. Coatham M, Li X, Karnezis AN, et al. Concurrent ARID1A and ARID1B inactivation in endometrial and ovarian dedifferentiated carcinomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2016;29 (12):1586–1593.
237. Crosby DA, Glover LE, Martyn F, Wingfield M. CA 125 measured during menstruation can be misleading. *Ir Med J*. 2018;111 (4):738.
238. Da Broi MG, de Albuquerque FO, de Andrade AZ, Cardoso RL, Jordão Junior AA, Navarro PA. Increased concentration of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res*. 2016;366 (1):231–242.

239. Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, Yong PJ, Carey MS. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12:803.
240. Edmund S. Cibas, Barbara S. Ducatman. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*. – Forth edition. Elsevier Inc. 2014.
241. Emori MM, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014;12:60.
242. Exacoustos C., Zupi E., Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017; 35 (1): 5-24.
243. Farahani MS, Shahbazi S, Moghaddam SA, Mahdian R. Evaluation of KRAS Gene Expression and LCS6 Variant in Genomic and Cell-Free DNA of Iranian Women With Endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2015;22 (6):679–684.
244. Fassbender A, Burney RO, O DF, D’Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *BioMed Res Int*. 2015:130854.
245. Fassbender A, Dorien O, De Moor B, Waelkens E, Meuleman C, Tomassetti C, Peeraer K, D’Hooghe T. Biomarkers of Endometriosis. In: Harada T (ed) *Endometr. Pathog. Treat*. Springer Japan, Tokyo, 2014; pp 321–339.
246. Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, D’Hooghe T. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril*. 2013;99 (4):1135–1145.
247. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA 125, CA 19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (51):e13759.

248. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2014; 30 (9):612–617.
249. Gajbhiye R, Bendigeri T, Ghuge A, et al. Panel of Autoimmune Markers for Noninvasive Diagnosis of Minimal-Mild Endometriosis. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2017; 24 (3):413–420.
250. Grassi T, Calcagno A, Marzinotto S, Londero AP, Orsaria M, Canciani GN, Beltrami CA, Marchesoni D, Mariuzzi L. Mismatch repair system in endometriotic tissue and eutopic endometrium of unaffected women. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (2):1867–1877.
251. Guerriero S., Van Calster B., Somigliana E., Ajossa S., Froyman W., De Cock B., Coosemans A. et al. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Hum Reprod*. 2016; 31 (8): 1723-31.
252. Guo S-W. Cancer driver mutations in endometriosis: Variations on the major theme of fibrogenesis. *Reprod Med Biol*. 2018; 17 (4):369–397.
253. Guo S-W, Du Y, Liu X. Endometriosis-Derived Stromal Cells Secrete Thrombin and Thromboxane A2, Inducing Platelet Activation. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2016; 23 (8):1044–1052.
254. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PMM, Johnson N, Nisenblat V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4:CD012165.

255. Hatano Y, Hatano K, Tamada M, Morishige K, Tomita H, Yanai H, Hara A. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma, *Advances in Anatomic Pathology*. 2019; 26(5): 329-339.
256. Hawkins SM, Creighton CJ, Han DY, Zariff A, Anderson ML, Gunaratne PH, Matzuk MM. Functional microRNA involved in endometriosis. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2011; 25 (5):821–832.
257. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS, International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016; 123 (11):1761–1768.
258. Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA 125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 210:102–107.
259. Huang H-S, Chu S-C, Hsu C-F, Chen P-C, Ding D-C, Chang M-Y, Chu T-Y. Mutagenic, surviving and tumorigenic effects of follicular fluid in the context of p53 loss: initiation of fimbria carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2015; 36 (11):1419–1428.
260. Jiang Q-Y, Wu R-J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2012; 28 (7):562–567.
261. Joseph S, Mahale SD. Endometriosis Knowledgebase: a gene-based resource on endometriosis. *Database J Biol Databases Curation* 2019:baz062.
262. Karaman, Y., Uslu, H. Complications and Their Management in Endometriosis Surgery. *Women's Health*. 2015; 685–692.

263. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. Correlation of CA 125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14 (11):713–718.
264. Kim TH, Yu Y, Luo L, Lydon JP, Jeong J-W, Kim JJ. Activated AKT pathway promotes establishment of endometriosis. *Endocrinology.* 2014; 155 (5):1921–1930.
265. Kuo H-H, Huang C-Y, Ueng S-H, Huang K-G, Lee C-L, Yen C-F. Unexpected epithelial ovarian cancers arising from presumed endometrioma: A 10-year retrospective analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56 (1):55–61.
266. Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-47.
267. Robert J. Kurman, Maria L. Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young, (Eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC: Lyon 2020.
268. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, Triolo O, Frangež HB, Vrtačnik-Bokal E, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Granese R, Sofo V. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis, *Medical Hypotheses.* 2017; (103):10-20.
269. Lattuada D, Uberti F, Colciaghi B, et al. Fimbrial cells exposure to catalytic iron mimics carcinogenic changes. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 25. 2015; (3):389–398.
270. Lin Q, Ding SJ, Zhu TH, Li TT, Huang XF, Zhang XM. [Role and clinical significance of coagulation and inflammatory factors in moderate and severe ovarian endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2018; 53 (3):167–171.

271. Lv J, Zhu Q, Jia X, Yu N, Li Q. In Vitro and In Vivo Effects of Tumor Suppressor Gene PTEN on Endometriosis: An Experimental Study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2016; 22:3727–3736.
272. Ma X, Hui Y, Lin L, Wu Y, Zhang X, Qin X. Possible relevance of tumor-related genes mutation to malignant transformation of endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):89-94.
273. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39 (4):535–549.
274. Mafra F, Mazzotti D, Pellegrino R, Bianco B, Barbosa CP, Hakonarson H, Christofolini D. Copy number variation analysis reveals additional variants contributing to endometriosis development. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (1):117–124.
275. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PloS One.* 2013; 8 (10):e76808.
276. Mikhaleva, L.M., Davydov, A.I., Patsap, O.I. et al. Malignant Transformation and Associated Biomarkers of Ovarian Endometriosis: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020; 37, 2580–2603.
277. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Eng KH, et al. History of Comorbidities and Survival of Ovarian Cancer Patients, Results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017; 26 (9):1470–1473.

278. Moon HS, Shim JE, Lee SR, Jeong K. The Comparison of Robotic Single-Site Surgery to Single-Port Laparoendoscopic Surgery for the Treatment of Advanced-Stage Endometriosis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Dec;28(12):1483-1488. doi: 10.1089/lap.2018.0118. Epub 2018 Jun 22.
279. Munksgaard PS, Blaakaer. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic, and molecular alterations. *J Gynecol Oncol*. 2012 Jan; 24(1):164-9.
280. Nagamine K, Kondo J, Kaneshiro R, Tauchi-Nishi P, Terada K. Ovarian needle aspiration in the diagnosis and management of ovarian masses. *J Gynecol Oncol*. 2017 Jul;28(4):e40.
281. Nahar K, Ferdous B, Akhter N, et al. Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma Arising in Endometriosis: A Case Report. *Mymensingh Med J*. 2018;27(2):420-423.
282. Nakao T, Chishima F, Sugitani M, Tsujimura R, Hayashi C, Yamamoto T. Expression of Angiotensin II Types 1 and 2 Receptors in Endometriotic Lesions. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82 (3):294–302.
283. Ñíguez Sevilla I, Machado Linde F, Marín Sánchez MDP, Areñse JJ, Torroba A, Nieto Díaz A, Sánchez Ferrer ML. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019 Jul;30(4):e63.
284. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PMM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N (2016) Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD012281.

285. Nishikimi K, Kiyokawa T, Tate S, Iwamoto M, Shozu M. ARID1A expression in ovarian clear cell carcinoma with an adenofibromatous component. *Histopathology*. 2015; 67 (6):866–871.
286. Nothnick WB, Swan K, Flyckt R, Falcone T, Graham A. Human endometriotic lesion expression of the miR-144-3p/miR-451a cluster, its correlation with markers of cell survival and origin of lesion content. *Sci Rep*. 2019; 9 (1):8823.
287. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Chang-Claude J, Hein R, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Goodman MT, Moysich K, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Goode EL, Fridley BL, Larson MC, Schildkraut JM, Palmieri RT, Cramer DW, Terry KL, Vitonis AF, Titus LJ, Ziogas A, Brewster W, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Ramus SJ, Anderson AR, Brueggmann D, Fasching PA, Gayther SA, Huntsman DG, Menon U, Ness RB, Pike MC, Risch H, Wu AH, Berchuck A; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
288. Pearce CL, Stram DO, Ness RB, et al. Population Distribution of Lifetime Risk of Ovarian Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015; 24 (4):671–676.
289. Ponomarenko I, Polonikov A, Verzilina I, Churnosov M. Molecular-genetic determinants of the development of endometriosis. *Probl Gynecol Obstet Perinatol*. 2019; 18 (1):82–86.
290. R. J. Kurman and I.-M. Shih. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):433-43.

291. Rakhila H, Al-Akoum M, Bergeron M-E, Leboeuf M, Lemyre M, Akoum A, Pouliot M. Promotion of angiogenesis and proliferation cytokines patterns in peritoneal fluid from women with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016; 116:1–6.
292. Rhodes A, Vallikkannu N, Jayalakshmi P. Expression of WT1 and PAX8 in the epithelial tumours of Malaysian women with ovarian cancer, *Br J Biomed Sci* 2017 Apr 19;74(2):65-70.
293. Rockfield S, Raffel J, Mehta R, Rehman N, Nanjundan M. Iron overload and altered iron metabolism in ovarian cancer. *Biol Chem*. 2017; 398 (9):995–1007.
294. Rogers PAW, D’Hooghe TM, Fazleabas A, Giudice LC, Montgomery GW, Petraglia F, Taylor RN. Defining future directions for endometriosis research: workshop report from the 2011 World Congress of Endometriosis In Montpellier, France. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2013;20 (5):483–499.
295. Sacco K, Portelli M, Pollacco J, Schembri-Wismayer P, Calleja-Agius J. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2012; 28 (2):134–138.
296. Sallum L., Andrade L., Ramalho S., Ferracini A., de Andrade Natal R., Brito A., Sarian L., Derchain S. WT1, p53 and p16 expression in the diagnosis of low- and high-grade serous ovarian carcinomas and their relation to prognosis. *Oncotarget*. 2018; 9: 15818-15827.
297. Sanchez AM, Papaleo E, Corti L, Santambrogio P, Levi S, Viganò P, Candiani M, Panina-Bordignon P. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2014; 29 (3):577–583.

298. Sapalidis K, Machairiotis N, Zarogoulidis P, et al. Genes' Interactions: A Major Contributor to the Malignant Transformation of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (8):1842.
299. Seidman JD. The presence of mucosal iron in the fallopian tube supports the “incessant menstruation hypothesis” for ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2013; 32 (5):454–458.
300. Shahrabi-Farahani M, Shahbazi S, Mahdian R, Amini-Moghaddam S. K-Ras 4A Transcript variant is up-regulated in eutopic endometrium of endometriosis patients during proliferative phase of menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292 (1):225–229.
301. Shigeta S, Toyoshima M, Kitatani K, Ishibashi M, Usui T, Yaegashi N. Transferrin facilitates the formation of DNA double-strand breaks via transferrin receptor 1: the possible involvement of transferrin in carcinogenesis of high-grade serous ovarian cancer. *Oncogene.* 2016; 35 (27):3577–3586.
302. Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer. *Adv Clin Chem.* 2019; 89:189–213.
303. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2013; 42:116–124.
304. Socolov R, Socolov D, Sindilar A, Pavaleanu I. An update on the biological markers of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2017; 69 (5):462–467.
305. Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, Eshragh S, Ceballos K, Anglesio MS, Kwon JS, Tone A, Huntsman DG, Carey MS. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and

Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2016; 26 (5):825–832.

306. Stephen AG, Esposito D, Bagni RK, McCormick F. Dragging ras back in the ring. *Cancer Cell.* 2014; 25 (3):272–281.

307. Stewart CJR, Leung Y, Walsh MD, Walters RJ, Young JP, Buchanan DD. KRAS mutations in ovarian low-grade endometrioid adenocarcinoma: association with concurrent endometriosis. *Hum Pathol.* 2012; 43 (8):1177–1183.

308. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14 (3):291–305.

309. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):28-40.

310. Teague EMCO, Print CG, Hull ML. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update.* 2010; 16 (2):142–165.

311. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science.* 2015; 347 (6217):78–81.

312. Tuten A, Kucur M, Imamoglu M, Kaya B, Acikgoz AS, Yilmaz N, Ozturk Z, Oncul M. Copeptin is associated with the severity of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290 (1):75–82.

313. Uberti F, Morsanuto V, Lattuada D, Colciaghi B, Cochis A, Bulfoni A, Colombo P, Bolis G, Molinari C. Protective effects of vitamin D3 on fimbrial cells exposed to catalytic iron damage. *J Ovarian Res.* 2016; 9 (1):34.
314. Uguz A, Ersoz C, Bolat F, Gokdemir A, Ali Vardar MA. Fine needle aspiration cytology of ovarian lesions. *Acta Cytol.* 2005;49:144–8.
315. Ünsal M, Kimyon Comert G, Karalok A, et al. The preoperative serum CA 125 can predict the lymph node metastasis in endometrioid-type endometrial cancer. *Ginekol Pol.* 2018; 89 (11):599–606.
316. Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuéllar A, Fassbender A, Meuleman C, Mestdagh P, D’Hooghe T. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019; 34 (9):1650–1660.
317. Vitale SG, Capriglione S, Peterlunger I, et al. The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 2018: 7924021.
318. Wang Y, Hong S, Mu J, Wang Y, Lea J, Kong B, Zheng W. Tubal Origin of "Ovarian" Low-Grade Serous Carcinoma: A Gene Expression Profile Study. *J Oncol.* 2019 Mar 5;2019:8659754.
319. Wang Y, Mang M, Wang Y, Wang L, Klein R, Kong B, Zheng W. Tubal origin of ovarian endometriosis and clear cell and endometrioid carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2015 Feb 15;5(3):869-79.
320. Wendel JRH, Wang X, Hawkins SM. The Endometriotic Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. *Cancers.* 2018; 10 (8):261.

321. Worley MJ, Liu S, Hua Y, et al. Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2015; 51 (13):1831–1842.
322. Wu R-C, Wang T-L, Shih I-M. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther*. 2014; 15 (6):655–664.
323. Xiao W, Awadallah A, Xin W. Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012; 5 (7):642–650.
324. Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease-An update. *J Neurosci Methods*. 2019; 319:2–6.
325. Zhang Q, Duan J, Liu X, Guo S-W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 428:1–16.
326. Zhang Y, Qu P. Factors associated with ovarian endometriosis malignancy and its recurrence in Chinese women. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1148-1153.
327. Zhou Y, Hua KQ. Ovarian endometriosis: risk factor analysis and prediction of malignant transformation. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):43-48.
328. Zou Y, Zhou J-Y, Guo J-B, Wang L-Q, Luo Y, Zhang Z-Y, Liu F-Y, Tan J, Wang F, Huang O-P. The presence of KRAS, PPP2R1A and ARID1A mutations in 101 Chinese samples with ovarian endometriosis. *Mutat Res*. 2018; 809:1–5.
329. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2012; 460 (1):77–87.

330. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2012; 25 (4):615–624.