

*На правах рукописи*

**СЛЕСАРЕВА КРИСТИНА ВИТАЛЬЕВНА**

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ  
ЗАЩИТЫ И КЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ  
ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Самара  
2015 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук Ермолова Наталья Викторовна

**Официальные оппоненты:**

**Куценко Ирина Игоревна** доктор медицинских наук, профессор; государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, заведующая кафедрой

**Аксененко Виктор Алексеевич** доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_ 201\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук

Жирнов В.А.

### **Актуальность проблемы**

Эндометриоз является одной из центральных медико-социальных проблем, имеющей более чем вековую историю изучения. В структуре гинекологической заболеваемости находится на 3-ем месте после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки (Ищенко А.И. и соавт., 2002; Линде В.А и соавт., 2008; Дамиров М.М., 2010). Частота его составляет 7-15% среди женщин репродуктивного возраста и до 50% у пациенток с бесплодием (McLeod and Retzliff, 2010; McLaren J.F., 2012). До настоящего времени нет четкого понимания этиологии и патофизиологии заболевания, а интерпретация получаемых учёными данных носит противоречивый характер.

Эндометриоз – хроническое гинекологическое заболевание, главными клиническими проявлениями которого являются персистирующая боль и бесплодие, представляет собой доброкачественное разрастание вне полости матки ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, что способствует развитию хронической воспалительной реакции (Адамян Л.В. и соавт., 2011; 2014; Giudice L., 2010; 2015).

В настоящее время отсутствует надежная неинвазивная диагностика малых форм эндометриоза (Kennedy S.H. et al., 2005; Rogers et al., 2009), что приводит к увеличению промежутка времени между первым проявлением симптомов боли, бесплодия и хирургическим подтверждением диагноза (Чернуха Г.Е., 2011; Sinaii N. et al., 2008; May K. et al., 2010; Gajbhiye R. et al., 2012).

### **Степень разработанности темы**

Важная роль в развитии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) принадлежит процессам, происходящим в перитонеальной полости, приводящим к развитию или регрессу эндометриоидной гетеротопии (Соколов Д.И. и соавт., 2007; Bedaiwy M.A. et al., 2003; Verbic M., Fraser I.S., 2011; Capobianco A., Rovere-Querini P., 2013). Известно, что количество перитонеальной жидкости (ПЖ) у женщин с эндометриозом значительно увеличено и характеризуется высоким содержанием активированных макрофагов и продуцируемых ими цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  (Павлов Р.В. и соавт., 2008; Ярмолинская М.И., 2008; 2014; Сонова М.М., 2011; 2013; Xavier P. et al., 2006; Johnson N.P., Hummelshoj L., 2013), а также высоким содержанием СЭФР, ТФР- $\beta$  (Ермолова Н.В., 2009; Schulke L. et al., 2009), стимулирующих ангиогенез.

Мелатонин (МТ) представляет огромный интерес, как обладатель широкого спектра различных свойств: регуляция репродуктивной и иммунной систем, синхронизация сезонных и циркадных биоритмов. Он обладает цитотоксическим, седативным, а также противоопухолевым и антиоксидантным действиями (Линькова Н.С. и соавт., 2010; Арушанян Э.Б., 2013; Тезиков Ю.В., 2013; Reiter R.J., et al. 2005; Reis F.M. et al., 2013).

ТФР- $\beta$ 1, обнаруженный в высоких концентрациях в ПЖ больных с НГЭ (Lusidi R.S. et al., 2005; Charles O.A. et al., 2010), обладает противовоспалительными свойствами и способен ингибировать синтез многих цитокинов, угнетать пролиферацию эндотелиальных клеток и способствовать развитию фиброза (Шварц Я.Ш. и соавт., 2009; Ding G. et al., 2003). Для реализации своей функции ТФР $\beta$ 1 связывается со специфическими рецепторами, одним из которых является эндоглин.

Эндоглин (CD105) гомодимерный гликопротеин весом 180 кДа, который вызывает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток (Luft F.C., 2006). Экспрессируется эндоглин клетками эндотелия, а также активированными моноцитами, стромальными клетками и макрофагами (Wong S.H., 2000, Nassiri F., 2011). Он используется в качестве маркера ангиогенеза, ассоциированного с опухолевым ростом (Nassiri F., 2011).

Одним из регуляторов в организме человека, относящимся к свободным радикалам, является оксид азота (NO). Он оказывает влияние на сосудистый тонус, свертывание крови, апоптоз, релаксацию гладкой мускулатуры, проявляет противоопухолевую и противомикробную активность (Коган А.Х. и соавт., 2006; Меньщикова Е.Б., 2006; Mitsube K., 2002; Pacher P. et al., 2007). Оксид азота образуется в клетках из L-аргинина, под действием фермента NO-синтазы (Ванин А.Ф., Адамян Л.В., 2008; Cauci T. et al., 2011). Посредством аргиназы L-аргинин гидролизуется в орнитин и мочевины с последующим образованием пролина (Бабушкина А.В., 2009), являющегося источником склероза и фиброза тканей (Luciano D.E., 2008; Kinugasa S. et al., 2011). Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает более высокой активностью чем NO-синтаза (Takasaki A. et al., 2009).

Повреждение биологических мембран высокореакционными молекулами кислорода лежит в основе патогенеза многих заболеваний, не является исключением и эндометриоз. От губительного действия свободных радикалов организм защищает множество антиоксидантных ферментов таких как: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, антиоксиданты тиолового ряда (например, глутатион) и система трансферрин — церулоплазмин (Болевич С.Б., 2006), а также биогенные амины, одним из которых является мелатонин (Berga S.L. et al., 2014).

СОД и каталаза являются ключевыми ферментами, способствующими в клетках аэробных организмов осуществлять обрыв цепей свободнорадикальных реакций, катализировать реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, что приводит к образованию перекиси водорода и триплетного кислорода, а также дальнейшему расщеплению перекиси водорода на воду и кислород (Шишкин Н.С., 2005; Reiter R.J. et al., 2010).

Исключительная важность вышеуказанных клеточных биорегуляторов в процессе формирования НГЭ и отсутствие достаточных знаний об их роли в

формировании наружного генитального эндометриоза определили цель настоящего исследования.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – разработать диагностические критерии стадий наружного генитального эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста на основании определения продукции мелатонина, клеточных регуляторов и активности ферментов антиоксидантной системы.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ репродуктивного и соматического здоровья, клинического течения наружного генитального эндометриоза у пациенток фертильного возраста.
2. Определить содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациенток с наружным генитальным эндометриозом при различных стадиях заболевания.
3. Выявить особенности продукции ТФРβ1 и эндоглина (CD 105) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных с наружным генитальным эндометриозом и пациенток контрольной группы.
4. Определить содержание метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>), активности NO-синтазы и аргиназы на системном и локальном уровнях у пациенток с наружным генитальным эндометриозом с учетом стадии развития заболевания.
5. Изучить активность ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза и каталазы) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости.
6. Выявить закономерности взаимодействия клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы с учётом проведенного корреляционного анализа.
7. Определить диагностические критерии стадий НГЭ на основании логистической регрессии и многофакторного анализа по методу «Дерева решений».

#### **Научная новизна работы**

На основании анализа продукции клеточных регуляторов и компонентов антиоксидантной системы:

Установлены особенности продукции одного из компонентов антиоксидантной системы 6-СОМТ в моче у пациенток с НГЭ. I-II стадии НГЭ характеризуются статистически значимым снижением уровня 6-СОМТ. Обнаружены межгрупповые отличия его содержания у пациенток с НГЭ.

Проведено одновременное исследование ТФРβ1 и его рецептора эндоглина как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости, и определено значение статистически значимого повышения содержания ТФРβ1 в перитонеальной жидкости при III-IV стадиях НГЭ.

Определена метаболическая роль ферментов антиоксидантной системы (СОД и каталазы) как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости у пациенток с

НГЭ. Установлены изменения активности каталазы: I-II стадия наружного генитального эндометриоза характеризовалась ее высокой активностью в сыворотке крови, III-IV стадии – в перитонеальной жидкости.

Подтверждено значение в формировании спаечного процесса изменений активности аргиназы при всех стадиях наружного генитального эндометриоза.

Выявлены диагностически значимые показатели для различных стадий НГЭ. Так в сыворотке крови ими являются ТФРβ1, каталаза и аргиназа, в ПЖ – каталаза, СОД и ТФРβ1. Исходя из полученных данных, установлена определяющая роль аргиназы в формировании стадий НГЭ.

### **Теоретическое и практическое значение работы**

При наружном генитальном эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста на системном уровне выявлена метаболическая взаимосвязь мелатонина и каталазы, NO-синтазы с СОД и аргиназой. Совокупность представленных особенностей обуславливает такие клинические проявления заболевания как бесплодие и спаечный процесс, стимулирует клеточную пролиферацию, характерную для эндометриоза.

Установленный характер нарушения ферментативной активности антиоксидантной системы и синтеза мелатонина при наружном генитальном эндометриозе, является теоретическим обоснованием нового подхода к коррекции метаболических процессов при формировании данного заболевания и предупреждения его рецидивов.

Для практической гинекологии и лабораторного скрининга в клиническом протоколе предложены способы неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза с учётом показателей 6-сульфатоксимелатонина в моче, активности каталазы и аргиназы в сыворотке крови.

На основании обнаруженных молекулярно-клеточных нарушений подтверждена необходимость использования мелатонина как специфического антиоксиданта для гидроксидрадикала, с целью предупреждения его иницирующего действия на перекисное окисление липидов и для купирования болевого синдрома.

Многофакторным анализом установлены в сыворотке крови пациенток уровни ТФРβ1 менее 24356 (пг/мл) и каталазы более 10,635 (нг/мл), тогда как уровень аргиназы определял стадию НГЭ. При I-II стадии заболевания уровень аргиназы – более 1,765 (мккат/л), при III-IV ст. НГЭ менее 1,765 (мккат/л).

По перитонеальной жидкости в триаду включены каталаза, TGFβ1, СОД. Если активность каталазы меньше 12,1 (нг/мл), уровень TGFβ1 превышает 2245 (пг/мл), а активность СОД меньше либо равна 8130 (пг/мл), то с большей вероятностью можно говорить о НГЭ III-IV стадии.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по клиническому значению факторов антиоксидантной защиты и клеточной регуляции у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом, оценке степени разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс методов исследования. Объектами исследования стали пациентки репродуктивного возраста с жалобами на боль и/или бесплодие, с верифицированным по итогам лапароскопии и гистологического исследования наружным генитальным эндометриозом различных стадий, а также женщины без эндометриоза. В процессе исследования использованы методы: общеклинический, эндоскопический, выполнены лапароскопия и гистероскопия, биохимический, включая иммуноферментный анализ. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

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

1. Наружный генитальный эндометриоз у пациенток репродуктивного возраста характеризуется снижением содержания 6-сульфатоксимелатонина в моче.

2. Повышенная активность каталазы и аргиназы может быть отнесена к компенсаторным реакциям организма пациенток с наружным генитальным эндометриозом (нейтрализация перекиси водорода, развитие склеротических изменений в сосудах, уменьшение кровоснабжения гетеротопий).

3. Активность аргиназы и каталазы, содержание ТФРβ1 в сыворотке крови пациенток с НГЭ определяют стадию развития заболевания, направленность метаболических процессов и степень антиоксидантной защиты.

4. Формирование и прогрессирование наружного генитального эндометриоза сопровождается изменением содержания факторов клеточной регуляции и ферментов антиоксидантной защиты как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследования**

Достоверность научных положений и выводов основывается на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке результатов. Для получения объективных выводов и выявления закономерностей изучаемых явлений выполнена статистическая обработка данных с помощью пакета программ Office 2010, Statistica 10.01.

Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертации получены лично автором, участвовавшим во всех этап исследования. Достоверность и подлинность первичных материалов диссертации не

вызывает сомнений; текст диссертации также написан лично Слесаревой Кристиной Витальевной.

### **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на: ученом совете и проблемной комиссии ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России, а также на 22 всероссийских и международных форумах.

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

Полученные результаты внедрены в практику работы гинекологического отделения НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО "РЖД" г. Ростова-на-Дону, гинекологического отделения клинической больницы ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России.

Материалы диссертации используются при проведении ежегодных семинаров по актуальным вопросам акушерства и гинекологии ЮФО и СКФО, семинаров для аспирантов и ординаторов кафедр ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, а также в лекциях для практических врачей.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 5 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы, главы, посвященные собственным исследованиям и обсуждению полученных результатов, заключения, списка сокращений, списка литературы и 7-и приложений. Работа изложена на 171 странице машинописного текста, содержит 38 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками. Библиографический указатель включает 355 источников, из них 146 работ на русском и 209 на иностранных языках.

### **Личный вклад автора**

С участием автора выполнены основные и подготовительные этапы работы. По данным современной литературы автором рассмотрено состояние вопроса и проведен его анализ. Соискателем лично осуществлялось ведение пациенток с НГЭ и их оперативное лечение. Проведена статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов клинико-лабораторных исследований.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ института**

Работа выполняется в соответствии с планом государственного задания научно-исследовательских работ утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации (приказ от 02.09.2010 г. №671) в рамках темы «Изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования эндометриозной болезни с



целью разработки системы репродуктивного мониторинга (2012-2014 г.г.)» дата государственной регистрации от 24.12.2011 г.

**Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология пункт 3, 4.**

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

#### **Общая клиническая характеристика обследованных больных**

Нами проведен проспективный анализ клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований у 88 пациенток, из них 63 – больные с НГЭ и 25 женщины без эндометриоза (контрольная группа). Все пациентки были репродуктивного возраста (средний возраст  $29,8 \pm 0,2$  года) и проходили обследование и лечение в отделении гинекологии ФГБУ «РНИИАП» с 2012 по 2014 гг. По основным клиническим параметрам – возрасту, жалобам, особенностям репродуктивной системы – больные в основной и контрольной группах не различались. Все больные были разделены на 3 клинические группы: I группу составили 25 больных с I-II стадиями НГЭ по классификации r-AFS (1985; 1996), II группу – 38 пациенток с III-IV стадиями заболевания, III контрольную группу составили 25 пациенток без эндометриоза.

Критерии включения пациенток в исследование: 1. Проведение у больной эндоскопической операции (лапаро- и гистероскопия), подтверждающей НГЭ с последующей морфологической верификацией диагноза, у пациенток без НГЭ с целью исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия, стерилизации. 2. Репродуктивный возраст пациенток. 3. Наличие жалоб на бесплодие и/или болевой синдром. 4. Индекс массы тела  $18,5 - 25 \text{ кг/м}^2$ .

Критериями исключения из исследования служили пубертатный и перименопаузальный возрасты пациенток, а также наличие ожирения или метаболического синдрома.

Включение пациенток в клиническое исследование проводилось после получения информированного согласия и протоколировалось по стандартам Этического комитета Российской Федерации. Для исследования использовались кровь, моча и перитонеальная жидкость пациенток, полученная при проведении лапароскопии.

#### **Методы исследования**

Всем пациенткам проведено рутинное обследование: RW, ВИЧ, гепатит В, гепатит С, флюорография, ЭКГ. **Ультразвуковое исследование (УЗИ)** органов малого таза женщинам осуществляли ультразвуковым диагностическим прибором «Toshiba SSA-580A», 2006-2007, сканирующего в реальном масштабе времени.

**Эндоскопические методы:** Лапароскопия и гистероскопия проводились по общепринятой методике с использованием оборудования фирмы Karl Storz

(Германия). Оценка степени распространения НГЭ осуществлялась согласно классификации r-AFS. **Кольпоскопия** выполнялась с использованием оборудования Philips Sensitive technology SLC-2000B (Нидерланды). **Гистологическое исследование.** Гистологические срезы делались серийно, окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону.

#### **Биохимические методы исследования**

**Определение содержания трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и эндоглина (CD105) в сыворотке крови и ПЖ** выполнено с помощью иммуноферментного анализа наборами «R&D systems», USA. Все анализы проведены на многофункциональном счетчике для иммуноферментных исследований с программным обеспечением Victor (Finland). **Определение 6-COMT в утренней порции мочи пациенток** осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA), реактивами фирмы BUHLMANN (Германия). **Определение NO, NOS в сыворотке крови и перитонеальной жидкости.** Эндогенный уровень NO в форме нитрит-аниона (NO-) определяли с помощью реактива Грисса (Дмитренко Н.П. и соавт., 1998). Активность NOS измеряли по увеличению продукции оксида азота из L- аргинина в присутствии NADPH (Julio D.J.L. et al., 1995). **Определение активности аргиназы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости** проведено унифицированным колориметрическим методом (Тиц Н., 2003). **Активность каталазы и супероксиддисмутазы - 1** определяли тест-системами ABfrontier (США) и Cloud-Clone Corp. (США).

#### **Математические методы анализа данных**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Office 2010, Statistica 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 22.0., Deductor 5.3.71 Academic. При статистической обработке цифрового материала нормальность распределения определялась по критерию согласия Пирсона. Для исследования переменных, имеющих неоднородную дисперсию или распределение, отличное от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни, Краскел-Уоллеса (Лакин Г.Ф., 1990; Гайдышев И.В., 2001; Реброва О.Ю., 2003). А также использован метод «Деревья решений» и выполнен ROC- анализ.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ клинических данных показал, что все пациентки были с сохранённым менструальным циклом, средняя продолжительность которого у женщин в I группе (НГЭ I-II стадия) составила  $28,04 \pm 1,2$  дня, во II группе (НГЭ III-IV стадия) -  $28,7 \pm 1,4$  дня, в III группе (контрольной) -  $26,1 \pm 1,3$  дня.

При изучении характера жалоб отмечено, что у 34,9% (22) больных с НГЭ имели место тазовые боли. Обращает на себя внимание тот факт, что при минимальных формах заболевания тазовая боль была обнаружена только у 4% (1) больных, тогда как при выраженных формах (III-IV стадии НГЭ) этот симптом был

выявлен более чем у половины (55,2% (21)) пациенток, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ) при проведении межгрупповых сравнений.

Первичное бесплодие имело место у 40,8% (32) больных с НГЭ. При этом у пациенток с НГЭ I-II стадиями в 68% (17) случаев, что в 1,2 раза больше чем в группе с НГЭ III-IV стадиями в 39,5% (15). Вторичное бесплодие было обнаружено у 21,2% (16) пациенток с НГЭ, при этом в I группе больных – у 28% (7), во II - ой группе - у 23,6% (9).

Составляющими мультифакторной природы эндометриоза являются изменения рецепторов эстрогенов, прогестеронрезистентность, изменение активности иммунных клеток и дисбаланс противо- и провоспалительных цитокинов, а так же взаимосвязь с факторами окружающей среды и состоятельность антиоксидантной системы (Bulun S., 2010; Meng-Hsing Wu Tsai et al., 2010; Ziegler D. et al., 2010; Fernando L. et al., 2012; Capobianco A. et al., 2013).

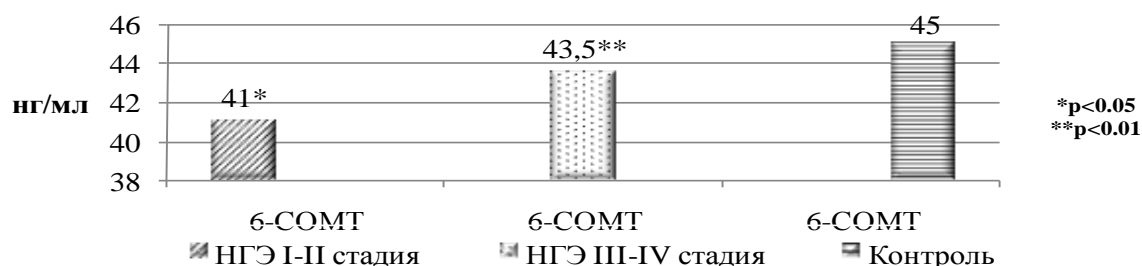
Уровень 6-COMT в моче у пациенток с I-II стадиями НГЭ оказался статистически значимо сниженным на 8,9% относительно данных у пациенток контрольной группы ( $p < 0,05$ ). У больных с III-IV стадией заболевания уровень мелатонина так же был снижен относительно контроля, но статистически значимых отличий нами при этом не получено (Таблица 1; Рисунок 1).

**Таблица 1 - 6-COMT в моче пациенток с НГЭ и женщин контрольной группы**

	НГЭ I-II	НГЭ III-IV	Контроль
<b>6-COMT (нг/мл)</b>	41* [23,15 – 46,4]	43,5** [37,44 – 50,8]	45 [37,02 – 49,6]

\*  $p < 0,05$  статистически значимое отличие показателей I группы от контрольных значений; \*\*  $p < 0,01$  статистически значимое отличие показателей I от II группы

Определенное нами содержание 6-COMT свидетельствует об уменьшении влияния мелатонина на процессы антиоксидантной защиты, снижение иммунных и противоопухолевых механизмов у пациенток с НГЭ. При проведении корреляционного анализа содержания 6-COMT с изученными биорегуляторами по критерию Спирмена, нами обнаружено, что имеет место статистически значимая средняя отрицательная связь с активностью каталазы ( $r = - 0,52$  ( $p = 0,047$ )) при НГЭ I-II стадии.



**Рисунок 1 - Содержание 6-COMT в моче пациенток всех групп ( $p < 0,05$ )**

Мелатонин обладает антигонадотропным действием (Reiter R.J., 2010; Marseglia L., 2015). Это обстоятельство тем более важно, что проведенные Л.В. Адамян и В.И. Кулаковым (1998) исследования состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных генитальным эндометриозом показали увеличение базальной секреции с дополнительными выбросами ЛГ и ФСГ в кровоток, величина которых в ряде индивидуальных циклов превышала овуляторный пик у пациенток с эндометриозом.

В процессе свободнорадикальных реакций в организме наряду с  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  образуется еще более агрессивный радикал – гидроксидрадикал ( $OH^\bullet$ ) – главный инициатор перекисного окисления липидов (ПОЛ). В отличие от  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  для защиты от гидроксидрадикала нет специфических ферментных систем. В последнее время считается, что роль специфического антиоксиданта для  $OH^\bullet$  принадлежит мелатонину (Терентьев А.А., 2006; Marseglia L., 2015).

Мы склонны считать изменение (снижение) секреции мелатонина индуктором свободнорадикальных процессов, а, следовательно, и формирования НГЭ. Пероксидный радикал, который вступает во взаимодействие с полиненасыщенными жирными кислотами клеточных мембран, в том числе и с арахидоновой кислотой, которая является источником синтеза простагландинов, способствует развитию болевого синдрома.

Другим важным, на наш взгляд, моментом является тот факт, что свет ингибирует выработку мелатонина. Ранее была доказана десинхронизация образования мелатонина при нарушении ритма смены светового режима. Современные условия, при которых искусственное освещение имеет место и в дневное, и в ночное время, определяют нарушение выработки мелатонина и опосредованно снижение его свойств (Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008).

По результатам проведенного нами теста Отсберга обнаружено, что в группах пациенток с НГЭ вне зависимости от стадии заболевания и в контрольной, преобладают «аритмики» (62, 73,5, 60% соответственно). По-видимому, это обусловлено социальным ритмом – нарушением распорядка дня и рабочего режима. В то же время наибольшее количество «сов» (24%) нами выявлено в группе пациенток с I –II стадиями НГЭ, то есть в I клинической группе, тогда как значительное количество «жаворонков» (30%) обнаружено в III клинической группе у женщин без эндометриоза.

Мелатонин оказывает стимулирующее влияние на функцию ТФРβ1. Секреция TGF-β в эндометрии происходит как в эпителиальном компоненте, так и в стромальном. Доказано повышенное содержание трансформирующего ростового фактора в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами (Куама С.М., 2008; Mecha E., 2012), что может быть проявлением компенсаторной реакции иммунной системы, которая связана с

активацией антиангиогенных механизмов, направленных на ограничение опухолевидного процесса. Реализация функции TGFβ1 осуществляется посредством связывания со специфическими рецепторами.

В нашем исследовании статистически значимое изменение содержания ТФРβ1 в сторону увеличения получено только при III - IV стадии НГЭ на местном уровне. Количество его в перитонеальной жидкости при выраженных формах НГЭ оказалось в 1,7 раз выше ( $p < 0,0011$ ), чем в группе контроля (Таблица 3).

Однако, при проведении корреляционного анализа показателей в сыворотке крови пациенток с III-IV стадией НГЭ нами обнаружена положительная связь между содержанием ТФРβ1 и активностью СОД ( $r=0,5$ ) ( $p < 0,05$ ) и отрицательная средняя связь между уровнем ТФРβ1 и метаболитами оксида азота ( $r=-0,6$ ) ( $p < 0,05$ ).

Данные Е.Н. Бугровой и соавт. (2013) свидетельствуют об интенсивной генерации NO в организме животных с экспериментальным эндометриозом. NO и освобождающиеся ионы нитрозония оказывают цитотоксическое действие. В нашем исследовании, к сожалению, не получено достоверных изменений активности NO-синтазы и содержания метаболитов оксида азота ( $NO_x$ ) у больных с НГЭ. Статистически значимые изменения обнаружены в активности аргиназы, особенно при I - II стадии заболевания как на системном, так и местном уровне ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,03$  соответственно), а при III - IV стадии НГЭ в сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ) (Таблица 2,3).

Следовательно, при I - II стадии НГЭ, исходя из функции аргиназы (предиктор фиброза), развиваются процессы, обуславливающие метаболические изменения в обмене L-аргинина, сопровождающиеся усилением продукции пролина, способствующего снижению кровоснабжения гетеротопий. Можно полагать, что имеет место определенная компенсация в организме женщин с НГЭ I-II стадии.

**Таблица 2 - Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с НГЭ (сыворотка крови)**

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	P
<b>I-II стадия НГЭ</b>			
<b>Каталаза (нг/мл)</b>	9,99* [8,676 – 12,431]	9,6 [8,103 – 14,104]	<b>0,014</b>
<b>Аргиназа (мккат/мл)</b>	1,44* [1,278 – 1,600]	0,73 [0,683 – 0,775]	<b>0,05</b>
<b>III-IV стадия НГЭ</b>			
<b>Аргиназа (мккат/мл)</b>	1,46* [1,3 – 1,57]	0,72 [0,68 – 0,77]	<b>0,0001</b>

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

\* p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

Корреляционный анализ показал, что при I-II стадии НГЭ у женщин в сыворотке крови имеет место наличие статистически значимой средней положительной связи между активностью СОД - NOS ( $r=0,6$ ) ( $p<0,05$ ); и сильной - аргиназы и NOS ( $r=0,7$ ) ( $p<0,05$ ); а также выявлена отрицательная - между уровнем метаболитов NO и ТФРβ1 ( $r=-0,6$ ) ( $p<0,05$ ). Имеет значение также статистически значимая сильная положительная связь у женщин данной клинической группы между активностью каталазы и СОД ( $r=0,77$ ) ( $p<0,05$ ), уровнем NOx и активностью NOS ( $r=0,89$ ) ( $p<0,05$ ).

Основной клинический признак эндометриоза – болевой синдром, этиологией которого отчасти можно считать нарушение обмена свободных радикалов, в том числе, увеличение образования пероксид радикала ( $\text{HO}^\bullet$ ). Он взаимодействует с полиненасыщенными жирными кислотами клеточных мембран и, в частности, с арахидоновой кислотой, которая обеспечивает синтез простагландинов, являющихся основным субстратом боли.

При изучении характера боли нами было отмечено, что у 34,9% больных с НГЭ имели место жалобы на тазовые боли, при этом у 55,2% пациенток с III – IV и только у 4% больных с I-II стадиями НГЭ ( $p<0,05$ ). Для оценки интенсивности болевого синдрома нами использовалась визуально-аналоговая шкала, согласно которой большинство пациенток характеризовали свой болевой синдром как интенсивный - от 5 до 9 баллов. 19% пациенток с НГЭ предъявляли жалобы на болезненные менструации, а диспареуния имела место у 23,6% пациенток только II клинической группы.

**Таблица 3 - Показатели регуляторов клеточного метаболизма у пациенток с НГЭ (перитонеальная жидкость)**

Показатель	Стадии НГЭ	Контроль	P
<b>I-II стадия НГЭ</b>			
<b>Аргиназа (мккат/л)</b>	1,32* [1,22 – 1,69]	0,92 [0,77 – 1,19]	<b>p&lt;0,003</b>
<b>III-IV стадия НГЭ</b>			
<b>ТФРβ1(пг/мл)</b>	2561,2* [2345 - 4879]	1458,4 [1202 – 4803]	<b>p&lt;0,011</b>
<b>Каталаза (нг/мл)</b>	15,24* [12,26 – 17,33]	10,3 [7,52 – 11,54]	<b>p&lt;0,001</b>

Примечание: результаты представлены как медиана и межквартильный интервал.

\* p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

В нашем исследовании обнаружено, что даже при минимальных стадиях НГЭ, имеет место выраженный спаечный процесс (у 44% больных), что оправдано высокой активностью аргиназы. Так, активность аргиназы в сыворотке крови как

при минимальных, так и при выраженных стадиях НГЭ была в 2 раза выше относительно контрольных данных ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0001$  соответственно).

При I-II стадии НГЭ спаечный процесс 1 степени был обнаружен нами у 24% пациенток, 2 степени - у 12% больных, 3 и 4 степени по 4% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что активность аргиназы в перитонеальной жидкости была статистически значимо в 1,4 раза повышена по сравнению с данными контрольной группы при I-II стадии НГЭ (Таблица 3). При выраженном эндометриозе (III-IV стадии) статистически значимых отличий у этого показателя не получено. Однако при этом, у пациенток с III-IV стадией наружного генитального эндометриоза спаечный процесс был обнаружен в 89,4% случаев. Наиболее часто он соответствовал 2 и 3 степени – 26,3 и 44,7% соответственно, тогда как 1 и 4 степени – 7,9 и 10,5%.

Дисбаланс процессов свободнорадикального окисления и механизмов антиоксидантной защиты при эндометриозе продемонстрирован множеством работ, часть из которых позиционирует окислительный стресс как маркер активности эндометриоза (Van A., 2008; Artini M. et al., 2011; Fernando L. et al., 2012). Причинами окислительного стресса рассматриваются такие процессы, как полиморфизм генов систем детоксикации, истощение механизмов антиоксидантной защиты вследствие гормонального дисбаланса и активности воспалительных процессов (Ермолова Н.В., 2009; Ширинг А.В., 2012; Колесникова Л.В. 2013; Gupta S., 2006; Artini M. et al., 2011).

Окислительный стресс способен нарушать регуляцию активности ферментов, восприятие и передачу сигнала, как результат участия АФК в качестве сигнальных молекул (Поддубная О.В., 2009). В результате вызванных изменений нарушается структура, функции мембран, баланс между радикальными окислительными процессами и функциональной системой антиоксидантной защиты.

СОД – семейство высокоспецифичных металлоферментов с различной внутриклеточной локализацией и гетерогенностью. Перекись водорода, которая образуется под действием СОД способна повредить молекулы самого энзима, в связи с этим СОД функционирует вместе с каталазой (Ванько Л.В и соавт., 2010; Sosa V. et al, 2012). Каталаза является одним из основных ферментов, разрушающих активные формы кислорода и первичным антиоксидантом системы защиты.

Так, активность каталазы в сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ, статистически значимо повышена относительно данных контрольной группы ( $p < 0,014$ ) (Таблица 2). Увеличение этого показателя составило 4% по отношению к контролю. Данный показатель отражает состояние ферментативной активности важнейшего антиоксидантного энзима на системном уровне, что можно расценивать компенсаторной реакцией организма женщины. При этом, при III-IV стадии

заболевания статистически значимых отличий от контроля в активности каталазы нами не получено ( $p < 0,813$ ).

Активность супероксиддисмутазы при всех стадиях НГЭ не имела статистически значимых отличий от контроля ( $p < 0,852$  и  $p < 0,652$  соответственно).

При этом и в ПЖ уровни СОД при НГЭ по стадиям от контроля статистически значимо не отличались ( $p < 0,101$  и  $p < 0,130$  соответственно). Тогда как статистически значимое отличие от контроля нами обнаружено при исследовании активности каталазы при III-IV стадии заболевания (Таблица 3). Так, активность каталазы пациенток с выраженными формами НГЭ в 1,5 раза превышает контрольные значения ( $p < 0,001$ ). Таким образом, имеют место разнонаправленные изменения активности ферментов антиоксидантной системы. Высокая активность каталазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости обеспечивает нейтрализацию в этих условиях пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) как и сохранение нормальной активности СОД даёт возможность нейтрализации супероксид радикала ( $O_2^-$ ).

В случае минимальных форм НГЭ (I-II стадии) при корреляционном анализе показателей перитонеальной жидкости нами обнаружено наличие статистически значимой сильной отрицательной связи между активностью NOS и СОД ( $r = -0,7$ ) ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые положительные сильные и средние связи обнаружены в группе данных у женщин между уровнем NO и активностью NOS ( $r = 0,8$ ) ( $p < 0,05$ ), активностью каталазы и СОД ( $r = 0,735$ ) ( $p < 0,05$ ), каталазы и NOS ( $r = 0,6$ ) ( $p < 0,05$ ), каталазы и содержанием NO ( $r = 0,7$ ) ( $p < 0,05$ ), активностью СОД и аргиназой ( $r = 0,5$ ) ( $p < 0,05$ ). Среди достаточно большого числа выявленных корреляционных связей между биорегуляторами в ПЖ особого внимания заслуживает сильная и средняя метаболические связи между активностью каталазы и активностью NOS и СОД, а также уровнем NO ( $r = 0,6$ ;  $r = 0,7$  и  $r = 0,7$ , соответственно). Это свидетельствует о том, что роль антиоксидантного фермента каталазы в ПЖ особенно велика. Очевидно, этим объясняется наличие только минимальных проявлений НГЭ.

Для выраженных форм НГЭ (III-IV стадии) в перитонеальной жидкости нами не выявлено значимых корреляций. При этом относительно I-II стадии заболевания статистически значимая сильная отрицательная связь обнаружена между показателями активности NOS и СОД ( $r = -0,7$ ) ( $p < 0,05$ ). Данный факт позволяет полагать, что несмотря на соответствие как активности NOS, так и СОД в ПЖ физиологическим значениям, активность антиоксидантного фермента СОД направлена на поддержание коррекции генерации NO.

Для оценки значимости изучаемых биомаркеров в сыворотке крови и перитонеальной жидкости с целью определения стадии наружного генитального эндометриоза нами был проведен многофакторный анализ данных по методу «Деревья решений» и ROC-анализ. Было обнаружено, что у пациенток с НГЭ



прогностически значимыми показателями в сыворотке крови можно считать: содержание TGFβ1, активность каталазы и аргиназы. По результатам многофакторного анализа были определены критерии, позволяющие диагностировать НГЭ и его стадии, так уровень TGFβ1 менее 24050 (пг/мл) и активность каталазы более 10,6 (нг/мл), тогда как активность аргиназы более чем 1,8 (мккат/л) соответствует I-II стадии НГЭ, а менее 1,8 (мккат/л) - III-IV стадии НГЭ.

Представляют интерес данные, полученные при исследовании перитонеальной жидкости, о статистически значимых изученных биорегуляторах в зависимости от стадии НГЭ. Если в ПЖ активность каталазы меньше 12,1 (нг/мл), уровень TGFβ1 превышает 2245 (пг/мл), а активность СОД меньше, либо равна 8130 (пкг/мл), то с большей вероятностью можно говорить о НГЭ III-IV стадии.

Для получения классифицирующего (дискриминирующего) уравнения был проведен ROC-анализ, используя логист-регрессию.

В результате получено искомое уравнение регрессии

$$y = 0,745 * KAT + 9,548 * ARG - 20,777$$

Применяя полученное уравнение, и сравнивая с порогом 0,56 делаем вывод о попадании или нет, в группу II (III-IV стадия НГЭ), или группу I (I-II стадия НГЭ). С параметрами Se – 78,6%, Sp – 80%, OR – 8. Качество модели можно оценить значением площади AUC, ограниченной ROC-кривой, которую можно вычислить по формуле трапеций.

Повышение активности антиоксидантного фермента каталазы как в сыворотке крови при I – II ст., так и в ПЖ у женщин с III – IV стадиями НГЭ дает основание полагать о наличии компенсаторных возможностей организма. Повышение активности аргиназы, как основного показателя формирования спаечного процесса, результатом которого отчасти могут быть эндометриоидные кисты яичников, нарушение процесса овуляции и обуславливают важнейший клинический признак эндометриоза – бесплодие.

### Выводы

1. Анализ клинических данных у наблюдаемых женщин с НГЭ показал наличие высоко процента первичного бесплодия 40,8%. У пациенток с I-II стадиями заболевания 68% случаев, у больных с III-IV стадиями – 39,5%. Вторичное бесплодие имеет место у 21,2% пациенток с НГЭ, при этом при минимальных формах заболевания – 28%, а при выраженных формах эндометриоза – 23,6%. Тазовые боли имели место у 34,9% больных с НГЭ, у большей половины пациенток с тяжелыми формами НГЭ (III-IV стадии) – 55,2%. По результатам проведенного теста Остберга в группах пациенток с НГЭ вне зависимости от стадии заболевания и в контрольной, преобладают «аритмики» (62, 73,5, 60% соответственно).

2. Наружный генитальный эндометриоз I-II стадии характеризуется достоверным снижением уровня мелатонина (6-COMT) относительно данных

группы контроля и значений, полученных при III-IV стадии заболевания.

3. Клеточные и межклеточные биорегуляторы представлены двукратным увеличением, в частности, ТФРβ1 на местном уровне (перитонеальная жидкость) при III-IV стадии НГЭ. Изменение в активности специфического рецептора данного фактора роста эндоглина не обнаружены, что свидетельствует о влиянии высокого уровня ТФРβ1 на значительное повышение активности аргиназы в сыворотке крови при I-II и III-IV стадиях, а на местном уровне при III-IV стадии НГЭ, обеспечивающей формирование спаечного процесса, вследствие усиления синтеза пролина – основного вещества соединительной ткани.

4. При I-II и III-IV стадиях НГЭ изменений в генерации вазодилатора, оксида азота, и активности NO-синтазы не обнаружено как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости. Значительное повышение активности аргиназы в сыворотке крови как при I-II, так и при III-IV стадиях НГЭ, а в перитонеальной жидкости при III-IV стадии заболевания обеспечивает формирование спаечного процесса.

5. У пациенток с НГЭ особенности антиоксидантной системы, по сравнению с женщинами группы контроля, характеризуются увеличением активности каталазы в сыворотке крови при I-II стадии, в перитонеальной жидкости – при III-IV стадии заболевания. Активность СОД как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости соответствует контрольным значениям.

6. Корреляционный анализ показал наличие множества взаимосвязей между клеточными регуляторами и факторами антиоксидантной системы. Наибольшее количество связей определено у ферментов: каталаза, аргиназа и СОД. При этом выявлена статистически значимая средняя отрицательная связь активности каталазы и уровня 6-СОМТ.

7. На основании многофакторного анализа (логистическая регрессия, «Деревья решений») определены критерии для диагностики стадий НГЭ на основании определения активности каталазы и аргиназы и содержания ТФРβ1.

### **Практические рекомендации**

1. Проведение углублённого обследования пациенток с подозрением на эндометриоз, включая определение 6-сульфатоксимелатонина в моче.

2. Использование опросника Отсберга для определения хронотипа пациенток с НГЭ.

3. Нормализация режимов труда и отдыха у пациенток с эндометриозом для снижения световой «загрязнённости».

4. Для неинвазивной диагностики стадий НГЭ рекомендовать определение в сыворотке крови пациенток активности каталазы и аргиназы и содержания ТФРβ1.

При I-II стадии НГЭ: содержание ТФРβ1 менее 24356 пг/мл, активность каталазы более 10,635 нг/мл, активность аргиназы менее 1,765 мккат/л.

При III-IV стадии НГЭ: содержание ТФРβ1 менее 24356 пг/мл, активность каталазы более 10,635 нг/мл, активность аргиназы более 1,765 мккат/л.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Так как нами получены статистически значимые данные о снижении уровня 6-СОМТ у пациенток при I-II стадии НГЭ, то, по-видимому, перспективным направлением исследований будет разработка протоколов с использованием мелатонина как лечебного средства для пациенток из групп повышенного риска по развитию НГЭ и собственно лечения пациенток с уже установленным диагнозом.

С другой стороны, состояние антиоксидантной системы зависит от множества факторов, к примеру, от особенностей метаболизма микроэлементов. Изучение и коррекция возможных нарушений микроэлементозов могут иметь положительный эффект в профилактике и лечении НГЭ.

Интересными так же представляются дальнейшие исследования региональных особенностей секреции и метаболизма мелатонина у пациенток с эндометриозом.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Ермолова, Н.В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его рецидивов у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева** // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Том 15. – №2, ч.1(58). – С. 110-114.
2. Колесникова, Л.В. Молекулярно-клеточные взаимодействия в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при формировании эндометриом [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, Н.Н. Скачков // XXV Международный конгресс с курсом эндоскопии, Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, Москва. – 2012. – С. 65-66.
3. Колесникова, Л.В. Значение низкомолекулярных клеточных регуляторов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости при формировании эндометриоидных кист яичников [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, Н.Н. Скачков // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя», Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 141–143.
4. Колесникова, Л.В. Особенности взаимосвязи ЛПНП сыворотки крови и ЛПВП перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева** [Текст] // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва. – 2012. – С. 277-278.
5. Колесникова, Л.В. Значение нарушения продукции ЛПНП сыворотки крови и ЛПВП перитонеальной жидкости в формировании наружного генитального эндометриоза [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг,

**К.В. Слесарева** // Первый национальный форум «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации», Ростов-на-Дону. – 2012. – С. 15-16.

**6. Колесникова, Л.В. Отсутствие негативного влияния полиморфизма гена параоксоназы в обмене липопротеинов при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, К.В. Слесарева, Л.Р. Томай, Н.Н. Скачков // Журнал акушерства и женских болезней, спец. выпуск, 6-й Международный научный конгресс «Оперативная гинекология – новые технологии». – 2012. – Том LXI. – С. 28-29.**

7. Линде, В.А. Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин при формировании эндометриозных кист яичников [Текст] / В.А. Линде, Н.В. Ермолова, Л.В. Колесникова, **К.В. Слесарева**, А.В. Ширинг, Н.Н. Скачков [Текст] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2012. – №3. – С. 58-64.

**8. Слесарева, К.В.** К вопросу о патогенезе наружного генитального эндометриоза [Текст] / **К.В. Слесарева**, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Л.Р. Томай // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – №1. – С.18-22.

9. Колесникова, Л.В. Роль ядерного фактора NF-κB в развитии воспалительного процесса органов малого таза при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, Л.Р. Томай, Н.Н. Скачков // Материалы VII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва. – 2013. – С.64-65.

10. Ermolova, N.V. Peculiarities of low-density and high-density lipoproteins interaction in external genital endometriosis [Text] / N.V. Ermolova, L.V. Kolesnikova, V.A. Linde, I.V. Markaryan, A.V. Shiring, **K.V. Slesareva**, L.R. Tomay, N.N. Skachkov // 4th Nordic Congress on Endometriosis in Turku, Finland. – 2013. – P 18.

**11. Линде, В.А. Протеомные технологии в изучении наружного генитального эндометриоза [Текст] / В.А. Линде, Л.Р. Томай, В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, Н.В. Ермолова, К.В. Слесарева, Л.В. Колесникова, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №4. – С. 12-16.**

12. Слесарева, К.В. Значение клеточных биорегуляторов ангиогенеза в формировании наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / **К.В. Слесарева**, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Л.Р. Томай, Н.Н. Скачков, И.В. Маркарьян // Материалы XIV Всероссийский научный форум «Мать и Дитя», Москва. – 2013. – С. 391-392.

**13. Слесарева, К.В. Особенности клинического профиля пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.Р. Томай, Л.В. Колесникова, Н.Н. Скачков, И.В. Маркарьян // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №4. – С. 142-145.**

14. Линде, В.А. Значение нарушения цитокинов и липидов в формировании наружного генитального эндометриоза [Текст] / В.А. Линде, Н.В. Ермолова, Л.В. Колесникова, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, Н.Н. Скачков, И.В. Маркарьян, Л.Р. Томай // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Том16. – №2. – ч.2(62). – С. 57-61.
15. Колесникова, К.В. Значение нарушения продукции липидов в формировании наружного генитального эндометриоза [Текст] / Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, И.В. Маркарьян, Л.Р. Томай, Н.Н. Скачков // Материалы региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону. – 2013. – С. 40-42.
16. **Слесарева, К.В.** Значение ТФР- $\beta$ 1 в патогенезе наружного генитального эндометриоза [Текст] / **К.В. Слесарева**, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, И.В. Маркарьян, Л.Р. Томай, Н.Н. Скачков // Материалы региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону. – 2013. – С.112-114.
17. Пат. 2013136637/15 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.1), G01N 33/50 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01) Способ диагностики наружного генитального эндометриоза / Л.В. Колесникова, А.В. Ширинг, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков, Л.Р. Томай, К.В. Слесарева – №2013136637/15(055110); заявл 05.08.2013; опубл. 14.05.2014, Бюл. №1. – 4с.
18. Ermolova, N.V. The value of intracellular regulators in the formations of endometriomas in the patients of reproductive age [Text] / N.V. Ermolova, V. Linde, **K. Slesareva**, N. Drukker, L. Kolesnikova // Abstracts from the 2<sup>nd</sup> European Congress on Endometriosis, Berlin, Germany. – 2013. – P.47.
19. Ермолова, Н.В. Полиморфизм генов параоксоназы и NO - синтазы у больных репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом / Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, А.В. Ширинг, **К.В. Слесарева**, Л.Р. Томай, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков [Текст] // Материалы VI Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России» версии и контраверсии, Сочи. – 2013. – С.27-28.
20. **Слесарева, К.В.** Полиморфизмы генов параоксоназы и NO - синтазы у больных репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / **К.В. Слесарева**, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, Н.В. Кривенцова, Л.Р. Томай, И.В. Маркарьян, Н.Н. Скачков // Материалы VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине, Москва. – 2014. – С. 314 – 315.
21. **Слесарева, К.В.** Значение мелатонина в патогенезе наружного генитального эндометриоза [Текст] / **К.В. Слесарева**, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, И.В. Маркарьян, Л.Р. Томай // Материалы II региональной научно-

практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону. – 2014. – С. 125-126.

**22. Слесарева, К.В. Клиническое значение маркеров липидного статуса пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / В.А. Линде, Н.В. Ермолова, Л.В. Колесникова, Н.Н. Скачков, К.В. Слесарева, И.В. Маркарьян, Н.А. Друккер, Е.Н. Ермоленко // Акушерство и гинекология. – 2014. – №6. – С. 60-65.**

**23. Слесарева, К.В. Значение антиоксидантных ферментов при наружном генитальном эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Н.А. Друккер, И.В. Маркарьян // Материалы VII региональный научный форум «Мать и дитя», Геленджик. – 2014. – С. 274-276.**

**24. Слесарева, К.В. Значение ТФР $\beta$ 1 и его рецептора эндоглина (CD105) при наружном генитальном эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Н.А. Друккер, И.В. Маркарьян // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва. – 2014. – С. 329-330.**

25. Ermolova, N. Correlation of changes in cellular bioregulators in case of external genital endometriosis in the patients of reproductive age [Text] / N. Ermolova, V. Linde, L. Kolesnikova, N. Drukker, I. Markaryan, L. Tomay, **K. Slesareva**, A. Shiring, N. Skachkov // Supplement to Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 102. – №35. – P. 291.

**26. Слесарева, К.В. Клиническое значение факторов антиоксидантной защиты у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Н.А. Друккер, И.В. Маркарьян // Журнал акушерства и женских болезней, спец. выпуск, Материалы 7-го международного конгресса «Оперативная гинекология – новые технологии», Санкт-Петербург. – 2014. – Том LXIII. – С. 15-16.**

27. Ermolova, N.V. Melatonin and antioxidant enzymes in the pathogenesis of external genital endometriosis [Text] / N.V. Ermolova, **K.V. Slesareva**, V.A. Linde, I.V. Markaryan, N.N. Skachkov // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2015. – V.7. – Suppl.1. – S.64

28. Маркарьян И.В. Маркеры пролиферации и апоптоза при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / И.В. Маркарьян, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, В.Ю. Мажугин, Н.А. Друккер, Л.В. Колесникова, Л.Р. Томай, **К.В. Слесарева**, Н.Н. Скачков // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т.18. №1(69). – С. 145-149

29. Слесарева, К.В. Значение клеточных биорегуляторов и факторов антиоксидантной генитальным эндометриозом защиты в сыворотке крови больных репродуктивного возраста с наружным [Текст] / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А.

Линде, И.В. Маркарян, Н.Н. Скачков // Материалы III региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону. – 2015. – С. 35-36.

30. Linde, V.A. Importance of melatonin in pathogenesis of external genital endometriosis [Text] / V.A. Linde, N.V. Ermolova, **K.V. Slesareva**, I.V. Markaryan, N.A. Drukker // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2015. – Vol. 122, Issue S1. – P.108.

### Список сокращений

<b>АКМ</b>	активированные кислородные метаболиты
<b>АОС</b>	антиоксидантная система
<b>АФС</b>	американское общество фертильности
<b>а-ГнРГ</b>	агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
<b>АКМ</b>	активированные кислородные метаболиты
<b>ВЗОМТ</b>	воспалительные заболевания органов малого таза
<b>ГИОМТ</b>	гидроксииндол-О-метилтрансфераза
<b>ГнРГ</b>	гонадотропин-рилизинг гормон
<b>ИЛ(IL)</b>	интерлейкин
<b>ИППП</b>	инфекции передаваемые половым путем
<b>КАТ</b>	каталаза
<b>МТ</b>	мелатонин
<b>MDGF</b>	фактор роста макрофагов
<b>НАТ</b>	N-ацетилтрансфераза
<b>НГЭ</b>	наружный генитальный эндометриоз
<b>НК</b>	натуральные киллеры
<b>NOx</b>	метаболиты оксида азота
<b>NOS</b>	синтаза оксида азота
<b>ПГЕ2</b>	простагландин E2
<b>ПЖ</b>	перитонеальная жидкость
<b>ПОЛ</b>	перекисное окисление липидов
<b>СОД</b>	супероксиддисмутаза
<b>СА-125</b>	раковый антиген
<b>СХЯ</b>	супрахиазматические ядра
<b>СЭФР-А</b>	сосудистый эндотелиальный фактор роста-А
<b>CD 105</b>	эндоглин
<b>s-ICAM1</b>	молекула межклеточной адгезии
<b>ТФР-β1</b>	трансформирующий фактор роста-β1
<b>TNF- α</b>	фактор некроза опухоли α
<b>TNF- β1</b>	фактор некроза опухоли β1
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>ФНО-α</b>	фактор некроза опухоли – α
<b>ЭР</b>	эстрогеновый рецептор

**6 - СОМТ** 6- сульфатоксимелатонин

---

Печать цифровая. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».  
Формат 60x84/16. Объем 1.0 уч.-изд.-л.  
Заказ № 4074. Тираж 100 экз.  
Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»  
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 19, тел. 247-34-88

---