

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
д.м.н. Ермолова Н.В.

Ростов-на-Дону  
2015 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>3</b>
<b>ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>17</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>17</b>
1.1.Современные представления о наружном генитальном эндометриозе .....	17
1.2. Клеточные биорегуляторы и факторы антиоксидантной защиты в развитии наружного генитального эндометриоза.....	24
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>39</b>
2.1. Общая характеристика обследованных пациенток .....	39
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Клиническое обследование пациенток .....	42
2.2.2. Клинико-лабораторное обследование.....	43
2.2.3. Гистологическое исследование .....	47
2.2.4. Биохимические методы исследования .....	47
2.3. Статистическая обработка данных.....	50
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>56</b>
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток .....	56
3.2. Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациенток с НГЭ.....	73
3.3. Изменение содержания ТФР- $\beta$ 1, эндоглина в сыворотке крови и ПЖ у пациенток с НГЭ.....	75
3.4. Нарушение продукции метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ), активности NO-синтазы и аргиназы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных с НГЭ .....	79
3.5. Активность ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с НГЭ.....	84
3.6. Корреляционный анализ и «Деревья решений» .....	88
3.7. Логистическая регрессия и ROC-анализ .....	96
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>99</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>120</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>122</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>163</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Эндометриоз - это одна из центральных медико-социальных проблем, имеющая более чем вековую историю изучения. В структуре гинекологической заболеваемости находится на 3-ем месте, уступая воспалительным заболеваниям органов малого таза и миоме матки (Richard O., 2012). Частота его составляет 7-15% среди женщин репродуктивного возраста и до 50% у пациенток с бесплодием (Fascionnier A., Charpon C., 2005; Mcleod and Retzloff, 2010; McLaren J.F., 2012). Это значимо влияет на демографическую ситуацию.

Эндометриоз является хроническим гинекологическим заболеванием, представляя собой доброкачественное разрастание за пределами полости матки ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Основные клинические проявления заболевания - персистирующая боль и бесплодие (Адамян Л.В. и соавт., 2011; Parazzini F. et al., 2013). Боль, как один из симптомов эндометриоза, нарушает не только физическое и психологическое состояние женщины, но в итоге нарушает ее социальное и репродуктивное благополучие (Kamath M.S. et al., 2012).

Следует отметить, что гетеротопии только подобны ткани эндометрия, так как молекулярно-генетические дефекты, характеризующие их, способствуют инфильтративному росту с внедрением в окружающие ткани. Сниженный апоптоз и отсутствие соединительнотканной капсулы, а также способность к метастазированию позволяют сравнивать его с опухолевым процессом (Марченко Л.А., Ильина Л.М., 2011). Еще одним важным и, в настоящее время, общепризнанным фактом, который установлен как на экспериментальной модели эндометриоза у мышей, так и в брюшной полости пациенток с эндометриозом, можно считать развитие так называемого местного асептического воспаления и

дисфункции иммунокомпетентных клеток (Barrier B.F., 2010; Schmidt N. et al., 2015).

Повреждение биологических молекул (липидов, мембран клеток, белков и др.) высокореакционными соединениями кислорода является основой в патогенезе развития многих заболеваний, исключением не является и эндометриоз (Jackson L.W., 2005; Адамян Л.В. и соавт., 2008; Качалина Т.С. и соавт., 2011 г.; Супрун С.В. и соавт., 2011). Исследованиями последних лет было установлено, что среди клеточных регуляторов, определяющих уровень образования свободных радикалов кислорода, важное место занимает биологически активные пептиды, к которым относится мелатонин (Tamura H. et al., 2009; Анисимов В.Н., Виноградова И.А., 2008; Anisimov V.N. et al., 2012).

Мелатонин (МТ) представляет огромный интерес, как обладатель широкого спектра различных свойств: регуляция репродуктивной и иммунной систем, синхронизация сезонных и циркадных биоритмов, цитотоксического, седативного, а также противоопухолевого и антиоксидантного действия (Reiter R.J., et al. 2005).

В литературе имеются данные, что за первую половину прошлого века средний вес эпифиза зрелого плода уменьшился, почти в два раза (Ковальзон В.М., 2004). По-видимому, этот «феномен» можно отнести к эпигенетическим реакциям человеческого организма в популяции, на условия жизни в цивилизованном обществе, которые характеризуются круглосуточным действием неблагоприятных факторов. К ним относятся, так называемый эффект Эдисона (высокая световая «загрязненность» ночных городов), шум от автомобилей и самолётов, негативная информация по телевидению, и у многих, полное разрушение естественных для человека циклов активности–покоя и сна–бодрствования (Tan D.X. et al., 2007). Таким образом, актуальность дальнейшего исследования функции мелатонина в теоретическом и практическом значении несомненна.

Трансформирующий фактор роста (ТФРβ1) имеет основополагающее значение в регуляции процессов миграции, дифференцировки и пролиферации

мезенхимальных клеток в эмбриогенезе, а также регенерации тканей в организме взрослого человека. Установлено, что ростовой фактор блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса, за счет снижения синтеза протеиназ и увеличения уровня ингибиторов протеиназ. Выше указанное свойство может определять роль ТФРβ1 в подавлении пролиферации клеток. Для реализации своей функции ТФРβ1 необходимо связывание его со специфическими рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью (Mecha E., 2012). Одним из корецепторов ТФРβ1 является эндоглин (CD 105), который инициирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток. ТФРβ1, принимая участие в процессах ангиогенеза, имеет вторичные метаболические эффекты, влияющие на характер гемодинамики: этот фактор роста может изменять метаболизм L-аргинина, а, следовательно, и генерации оксид азота (NO).

Оксид азота, также относящийся к свободным радикалам, имеет широкий диапазон биологического действия. Ученые рассматривают NO как один из передатчиков внутри- и межклеточной сигнализации центральной и периферической нервной систем. Оксид азота является универсальным регулятором биологических реакций в организме, такие как: регуляция тонуса сосудов, свертывания крови, апоптоза; релаксации гладкой мускулатуры, антиопухолевой и противомикробной защиты (Коган А.Х. и соавт., 2006; Меньщикова Е.Б., 2006; Mitsube K., 2002; Pacher P. et al., 2007). Согласно данным многих авторов (Меньщикова Е.Б., 2006, Адамян Л.В., 2010), повышение активности NO-синтаз и, как следствие, увеличение концентрации оксида азота, может повлиять на изменение состава перитонеальной жидкости (ПЖ). В результате чего нарушается овуляция, транспорт гамет, имплантация и развитие эмбриона, и как следствие, развивается бесплодие (Mitsube K., 2002). Конкурентом NO-синтазы за субстрат L-аргинин является аргиназа, обладающая более высокой активностью. Этот фермент уменьшает количество аргинина, таким образом, угнетая его действие (Bode-Boger S.M. et al, 1996; Takasaki A. et al., 2009). Аргиназа, обеспечивая синтез пролина из L-аргинина, способствует структурным изменениям кровеносных сосудов, вызывая их склерозирование.

Это оказывает тормозящее действие на рост эндометриоидных гетеротопий, вследствие нарушения их кровоснабжения и способствует развитию спаечного процесса (Ширинг А.В., 2012).

В организме человека, как в норме, так и при патологии основные физиологические процессы происходят с участием свободных радикалов, которые являются результатом окислительно-восстановительных реакций, необходимых биологических продуктов нормального клеточного метаболизма (Болевич С.Б., 2006; Velthut A. et al., 2013). От губительного действия свободных радикалов — активированных кислородных метаболитов (АКМ) организм защищает множество антиоксидантных ферментов таких как: антиоксиданты тиолового ряда (например, глутатион), каталаза (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД) и система трансферрин — церулоплазмин (Болевич С.Б. и соавт., 2006; Адамян Л.В. и соавт., 2009).

Прежде всего, следует отметить роль как антиоксиданта СОД, катализирующей реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, что приводит к образованию перекиси водорода и триплетного кислорода в 10 000 раз быстрее, чем неиницированная дисмутация в физиологических условиях (Занозина О.В., 2010; Agarwal A. et al., 2013). Еще одним, не менее значимым ферментом, является каталаза, которая локализована в пероксисомах клеток и цитоплазме, и способствует дальнейшему расщеплению перекиси водорода на воду и кислород. Содружественная активность этих ферментов является важным звеном в работе антиоксидантной системы всего организма.

Доказанная исключительная роль вышеназванных клеточных биорегуляторов в процессе ангиогенеза и отсутствие исчерпывающих сведений об их значении в формировании наружного генитального эндометриоза определили цель настоящего исследования.

## Степень разработанности темы

На сегодняшний день отсутствует достоверная неинвазивная диагностика эндометриоза. «Золотым стандартом» считается визуальный осмотр малого таза и брюшной полости при проведении лапароскопии, а также гистологическое исследование эндометриоидных очагов, в связи с чем, поиск биохимических маркеров является одним из приоритетных направлений в изучении эндометриоза (Leyland N. et al., 2010).

Отсутствие неинвазивных и полуинвазивных методов диагностики приводит к задержке при постановке правильного диагноза в среднем на 8 лет (Sinaii N. et al, 2008). Особенно это актуально в отношении «малых форм» эндометриоза, так как качественная неинвазивная диагностика способна предотвратить прогрессирование его в более тяжелые, а, как известно, почти в 50% случаев заболевание прогрессирует.

По данным литературы, попытки поиска высокочувствительных и специфичных показателей учеными предпринимались неоднократно. Так в ходе разработки модели для неинвазивной диагностики, группой ученых из Бельгии, осуществлялось определение двадцати восьми различных биомаркеров в образцах плазмы крови, полученных от 296 женщин в разные фазы менструального цикла. В результате проведения сложной статистической обработки были разработаны две панели биомаркеров. В первую модель с чувствительностью 81% и специфичностью 76% вошли: Annexin V, СЭФР, молекула межклеточной адгезии-1 (s-ICAM1) и опухолевоассоциированный антиген (CA-125). Вторая модель включает в себя, также 4 биомаркера: Annexin V, СЭФР, гликоделин и CA-125, с чувствительностью 81% и специфичностью 75% (Vodolazkaia A., 2012).

В ПЖ пациенток с эндометриозом доказано повышенное содержание трансформирующего ростового фактора в сравнении со здоровыми женщинами (Куама С.М., 2008; Меча Е., 2012), что зачастую считается компенсаторной реакцией иммунной системы, связанной с активацией антиангиогенных факторов

и как следствие ограничение опухолевидного процесса. Для реализации своей функции ТФРβ1 связывается со специфическими рецепторами, одним из которых является эндоглин. Однако в литературе отсутствуют данные об одновременном исследовании ТФРβ1 и его рецептора эндоглина у пациенток с эндометриозом.

По данным литературы известно, что в основе развития генитального эндометриоза лежат молекулярные и генетические нарушения, являющиеся результатом клеточного ответа на окислительный стресс (Адамян Л.В. и соавт., 2008; Mier-Cabrera J. et al., 2009). Учитывая антиоксидантную и антигонадотропную функцию мелатонина Guney M. и соавт. (2008), а также Cetinkaya N. (2015) исследовали его влияние на ткань эндометриоидных гетеротопий у крыс и показали в проспективном, плацебо-контролируемом эксперименте, что мелатонин вызывает регрессию и атрофию ткани эндометриоидных гетеротопий. В 2014 г. группой исследователей выполнено определение взаимодействия уровня 6-COMT и СА-125 у пациенток с эндометриозом. По результатам работы, различий в уровне 6-COMT в группе пациенток с эндометриодными кистами яичников и без эндометриоза не выявлено. При этом выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 6-COMT и СА-125, но статистически не значимая (Hsu P.Y. et al., 2014).

Еще одним компонентом антирадикальной системы являются ферменты: СОД и каталаза. Ранее М. Szczepanska и соавт. (2003) определяли антиоксидантный потенциал ПЖ и обнаружили, что при эндометриозе отмечается низкая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а высокая липидпероксидазы. По данным же Гудкова Г.В. (2008), в перитонеальной жидкости у пациенток с легкой и умеренной степенью тяжести НГЭ выявлено небольшое статистически незначимое увеличение активности СОД и резкое снижение ее активности при тяжелых форма заболевания.

**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:**

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 ТФР $\beta$ 1 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 каталаза) 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-COMT в моче у пациенток с НГЭ. I-II стадии НГЭ характеризуются статистически значимым снижением уровня 6-COMT. 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 24350 (пг/мл) и каталазы более 10,6 (нг/мл), тогда как уровень аргиназы определял стадию НГЭ. При I-II стадии заболевания уровень аргиназы – более 1,8 (мккат/л), при III-IV ст. НГЭ менее 1,8 (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 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 пациенты 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 исследований**

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. Для оценки полученных данных применялись процедуры описательной статистики, с помощью которых

находились – оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, EXCEL 2010, IBM SPSS 22.0., Deductor 5.3.71 Academic. Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни и Краскела-Уоллеса для независимых групп (Лакин Г.Ф., 1990; Гайдышев И.В., 2001; Реброва О.Ю., 2003).

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.

### **Внедрение результатов в практику здравоохранения**

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.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации были представлены на: ученом совете и проблемной комиссии ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России;

VII, VIII, IX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (г. Москва 2013 г., 2014г., 2015 г.);

XIII; XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва 2012 г.,

2013 г., 2014г.);

XXV Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (г. Москва 2012 г.);

VI, VII Региональном научном форуме «Мать и дитя» (г. Геленджик, 2014 г.; г. Ростов-на-Дону 2012 г.);

6-ом, 7-ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии» (г. Санкт-Петербург, 2012 г; 2014;

Первом национальном форуме «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации» (г. Ростов-на-Дону, 2012 г.);

2<sup>nd</sup> European Congress on Endometriosis (Berlin, Germany, 2013);

4th Nordic Congress on Endometriosis in 2013 (Turku, Finland, 2013 г.);

VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2013 г.);

Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (г. Ростов-на-Дону, 2013 г., 2014 г., 2015 г.).

Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Донские сезоны» (г. Ростов-на-Дону, 2015 г.);

Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка 2015» (г. Иваново, 2015 г.).

The 1<sup>st</sup> Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders «Endometriosis and women`s reproductive life» (Paris, France, 2015);

IX международная конференция «Актуальные вопросы акушерства и перинатологии» (Республика Крым, 2015 г.)

### **Публикации по теме диссертации**

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

## **Структура и объём диссертации**

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. Соискателем рассмотрено состояние изучаемого вопроса и проведен его анализ по данным современной зарубежной и российской литературы. Автором лично осуществлялось ведение и оперативное лечение больных с наружным генитальным эндометриозом, осуществлялось автором лично. Слесаревой К.В. 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 по нескольким областям:**

3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Современные представления о наружном генитальном эндометриозе

Эндометриоз является хроническим гинекологическим заболеванием, представляя собой доброкачественное разрастание за пределами полости матки ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, что способствует развитию хронических воспалительных реакций. Основные клинические проявления заболевания - персистирующая боль и бесплодие (Адамян Л.В. и соавт., 2011; Kennedy S. H., 2005).

Эндометриоз является одной из самых загадочных болезней женского организма, разносторонней по клиническим проявлениям, трудно диагностируемой и часто, с драматическими последствиями (Адамян Л.В. и соавт., 2006; Simoens. S. et al., 2012). До настоящего времени заболевание имеет очень важное медико-демографическое и социальное значение с учетом выраженной тенденции к омоложению, высокой частотой распространения, а также отрицательным влиянием на качество жизни и репродуктивный потенциал (Fourquet J. et al., 2010; Mcleod B.S. et al., 2010; Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В., 2011; Kamath M.S., 2012).

Этиология и патогенез эндометриоза продолжают оставаться предметом научных исследований, несмотря на более чем 100-летний период с момента появления первых сообщений об этом заболевании (Адамян Л.В. и соавт., 2011). И хотя некоторые вопросы решены, актуальность изучения проблемы эндометриоза не снижается. В мире каждая 10<sup>я</sup> особь женского пола репродуктивного возраста страдает эндометриозом, что составляет 176 миллионов (World Population Projection Tables by Country and Group, 2010). Около 67 % этих женщин в возрасте до 30 лет, 20 % – до 19 лет (Сонова М.М. и соавт., 2011). В России в период только с 1998 по 2003 годы частота выявления этого заболевания выросла на 36,2%, не имела тенденции к снижению в течение

последних 10 лет. Так, по данным Росстата (2010) прирост показателя составил 72,9%. Эндометриоз диагностируется преимущественно у молодых трудоспособных женщин 30-35 лет (87,7%), что определяет высокую социальную значимость проблемы (Simoens. S. et al., 2012). Боль является самым распространенным физическим страданием (63,4%), вызывающим резкое снижение качества жизни и нарушение трудоспособности (Печеникова В.А., 2012; Pistofidis G., 2015). Лечение бесплодия у 46,7% таких женщин сопровождается глубокими психоэмоциональными сдвигами и значительными материальными потерями (Senapati S., 2011; Маланова Т.Б. и соавт., 2013).

По мнению Л.В. Адамян и соавт. (2014) отмечается продолжение роста заболеванием эндометриоза (с 0,05% до 0,2%), что объясняется ранним началом половой жизни, прерыванием беременности в анамнезе и поздней реализацией репродуктивной функции. При этом имеет место увеличение числа больных сальпингоофоритом (с 0,05% до 0,11%) и цервицитом (с 0,01% до 0,08%), объясняющееся ранним началом половой жизни, частой сменой половых партнеров, пренебрежением барьерной контрацепцией, увеличением числа инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), незапланированными беременностями, заканчивающимися прерываниями.

Эндометриоз является мультифакторным заболеванием, характеризующийся системной воспалительной реакцией (Grammatikakis I., Evangelinakis N., 2009; Giudice L.C., 2010). По данным разных авторов, частота заболевания варьируется от 8% до 52%, может встречаться в любой возрастной группе и не зависит от социально-экономических условий и этнической принадлежности (Поддубная О.В., 2009; Meuleman et al., 2009). Генитальный эндометриоз можно отнести к «болезням цивилизации», которые развиваются на фоне неблагоприятной экологической обстановки, активного техногенного вмешательства человека в окружающую среду.

Выделяют три морфоклинические формы эндометриоза: эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы) (ЭКЯ), импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), и ректовагинальные

эндометриоидные узлы, включающие наряду с эндометриоидной тканью мышечно-фиброзную и жировую ткани. В малом тазу эндометриоз встречается в разных формах светлые пузырьки, ярко-красные, темные пигментированные гетеротопии с гемосидерином, также встречаются белые рубцы.

Для эндометриоза характерны бесплодие, меноррагии, дисменорея, диспареуния, тазовые боли (Печенкова В.А., 2012; Bellelis P. et al., 2010; Vercellini P. et al., 2011; Penzauti S. et al., 2015). К этиологическим факторам развития болевого синдрома при эндометриозе относят: воспалительный процесс, в том числе нейровоспаление, фиброз ткани, спаечный процесс, кровотечение в эндометриоидной гетеротопии, а также изменения в структуре нервов, за счет инвазивного роста тканей (Wang G., 2009; Giudice L.C., 2010; Barcena de Arellano M.L. et al., 2011; Mueller M.D. et al., 2015). Согласно классификации Американского общества фертильности (AFS) пересмотра 1996 г., зависимость между интенсивностью болевого синдрома и стадией эндометриоза слабая (Vokog K.C.A., 2009).

По данным Европейской ассоциации репродуктологов, в России около 10% супружеских пар являются бесплодными (Волкова А.В. и соавт., 2011). До сих пор дискутируется вопрос о значении эндометриоза у данного контингента больных в развитии бесплодия. Есть категория пациенток, у которых, даже при имеющимся тяжёлом поражении эндометриозом, фертильность не нарушена. Необходимо учитывать также то обстоятельство, что известны и бессимптомные формы заболевания, при которых эндометриоз выявляется как «находка» при операциях по другим поводам, и неясно, требует ли эта ситуация проведения лечения и противорецидивной терапии?

Наличие эндометриоза по данным анамнеза, в последствие может негативно влиять на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток в менопаузе, которым в ходе этого процесса переносят ооциты сестры. Известны данные, что частота имплантации и наступления беременности после ЭКО значительно ниже в группе пациенток с эндометриозом по сравнению с контролем (Prapas Y. et al., 2012).

При этом исключение составляют пациентки с ЭКЯ, когда у бесплодных женщины с эндометриозом различных стадий имеет место такая же частота успешных ЭКО и интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ), как и у пациенток с трубным фактором бесплодия. Однако, у пациенток с I-II стадией эндометриоза отмечается более низкая частота оплодотворения, а у пациенток с III-IV стадией заболевания – более низкое число полученных ооцитов, что обуславливало им также большую дозу фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Исследователями предложено разделение женщин с III и IV стадиями НГЭ на подгруппы: с эндометриоидными кистами и без них. Последнее показало, что у женщин с ЭКЯ частота наступления беременности и роды живым плодом значимо ниже. Для устранения бесплодия им также требуются большие дозы ФСГ (имеются расхождения с положениями ESHRE) (Oroien H. et al., 2013).

Существует множество теорий развития НГЭ, широкое признание получила имплантационная теория, впервые предложенная Sampson J. F. в 20-х гг. прошлого столетия. Согласно ей эндометриоидная ткань попадает в брюшную полость посредством ретроградной менструации, через маточные трубы. По-видимому, фрагменты эндометрия, попавшие в брюшную полость, в норме лизируются макрофагами, которые распознают инородные ткани путем хемотаксиса. Таким образом, обеспечивается «клиренс» регургитированного эндометрия. В отличие от физиологического гомеостаза, при развитии эндометриоза макрофаги не способны выполнять свои функции полноценно, при этом запускается эстрогензависимое хроническое воспаление (Кузнецова И.В., 2012; Takebayashi A., 2014). Установлено, что между эндометрием и эндометриоидной тканью существуют молекулярные и генетические различия (каскады повышенного синтеза цитокинов, эстрогенов, простагландинов, металлопротеиназ) (Wu Y. et al., 2006; Honda H., 2008).

Следует отметить, что «ретроградная менструация» встречается у каждой нормальной женщины, но эндометриоз развивается только у 10% из них. По-видимому, генетическая предрасположенность является решающим фактором развития болезни, о чем свидетельствует высокая частота сочетания эндометриоза

с клиникой синдрома соединительнотканной дисплазии, варикозным расширением вен органов малого таза, а также случаи семей, в которых женщины разных поколений страдают этим заболеванием (Адамян Л.В., 2006; Бачурина С.М. и соавт., 2011; Nouri K., 2010; Penzauti S. et al., 2015). Однако способ «наследования» не установлен, наблюдаемая семейственность может быть, как результат сложных генетических дефектов, так и нарушений в иммунной системе. По некоторым данным, имеется обратная связь риска развития эндометриоза с индексом массы тела (Vigano P., et al., 2012). Чаще всего, пациентки с эндометриозом характеризуются сниженной массой тела.

Нарушения в иммунной системе играют одну из ключевых ролей в патогенезе эндометриоза (Ярмолинская М.И., 2008, 2010; Кондратьева П.Г. и соавт., 2009; Сельков С.А., 2014). Это способствует имплантации и пролиферации эндометриоидных очагов, изменения в клеточном звене иммунитета играет при этом особую роль. По данным Анциферовой Ю.С. (2009), системные и локальные нарушения дифференцировки лимфоцитов, угнетение экспрессии адгезионных и функциональных молекул на поверхности фагоцитов и лимфоцитов, лежат в основе развития и прогрессирования наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Согласно эмбриональной теории, возникшей в конце прошлого века, эндометриоидные гетеротопии формируются из фрагментов парамезонефральных протоков или зародышевых клеток, из которых развивается женская репродуктивная система, в частности, эндометрий. В подтверждение этой теории свидетельствует обнаружение эндометриоза у подростков и девочек в период от телархе до наступления менархе, а также сочетание заболевания с врожденными аномалиями развития полового аппарата (Ярмолинская М.И., 2007). По результатам исследования Laufer M.R. et al., эндометриоз выявлен у девочек младше 8 лет, диагностированный задолго до менархе (Laufer M.R. 2003, Marsh E.E. 2005). Однако, помимо эмбриональной теории, причиной развития эндометриоза у девочек, могут быть маточные кровотечения в периоде новорожденности, которые диагностируются примерно у 4% новорожденных, но

могут достигать 41% под действием неблагоприятных факторов, в частности гипертонии у матери (Brosens I., Benagiano G., 2015).

Значительное внимание, в последнее время, уделено прогениторным и стволовым клеткам, а так же значению этих клеток в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. Они способны оказывать влияние на потенциал деления и дифференцировки, а так же участвуют в поддержании тканевого гомеостаза. Нишами стволовых клеток в организме женщин являются – транзиторная зона шейки матки, базальный слой эндометрия, слизистая маточных труб, субкапсулярная зона яичников, висцеральная брюшина (целомический эпителий брюшины) (Коган Е.А., 2013).

Несмотря на доброкачественную природу, эндометриоз проявляет выраженную способность к инвазии и распространению, вследствие чего в настоящее время, активно изучается такое явление как «активность эндометриоидных гетеротопий» (Куценко И.И., 1995; Ермолова Н.В., 2009; Wahl R. et al., 2004; Johnson N. et al., 2013). Время наступления рецидива определяется скоростью пролиферации и распространения очагов эндометриоза, а выраженность симптоматики – активностью синтеза биологически активных веществ (провоспалительных цитокинов, факторов роста и ангиогенеза) (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2013).

Механизм инвазии эктопического эндометрия до сих пор не определён. Witz С. и соавт. (2002) не получили доказательств трансмезотелиальной инвазии, а при культивировании менструального эндометрия с монослоями мезотелия в течение 1 часа обнаружили, что он быстро прикрепляется к интактному мезотелию брюшины. Доказано, что способность эндометрия к имплантации в аутологичную брюшину *in vitro* не было связано со стадией эндометриоза и фазой менструального цикла. При обнаружении адгезии, инверсия в гистологическом строении тканей наблюдалась в самом импланте и в подлежащей брюшине (Debrock S. et al., 2002).

Nisolle М. и соавт. (2000) оценили интенсивность имплантации менструального эндометрия на ранних стадиях развития эндометриоидных

повреждений. В ходе первых суток было установлено, что стромальные клетки присоединяются к мезотелию. Наблюдается прогрессирующая реорганизация эпителиальных и стромальных клеток в эндометриальные железы. В стромальных клетках, на 5-е сутки, выявлен более высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и обнаружена масштабная пролиферация в железистые клетки. Так, стромальные клетки вовлечены в процесс адгезии, а железистые клетки участвуют в росте эндометриоидных гетеротопий.

Классификация эндометриоза осуществляется в зависимости от масштаба поражения, локализации, наличия спаек. Существует множество классификаций, однако большие преимущества при выборе тактики лечения и дальнейшего прогноза, дает классификация после проведения лапароскопической верификации заболевания.

До настоящего времени, визуальный осмотр малого таза при лапароскопии остается «золотым стандартом» диагностики и лечения эндометриоидных гетеротопий при наружном генитальном эндометриозе (Kennedy S.H., 2005). К сожалению, лапароскопия это инвазивная процедура, для которой характерны хоть и редкие, но достаточно серьезные осложнения (Вокор К.С.А, 2009).

В тоже время данные ESHRE Guidline 2014 г., касающиеся тактики ведения пациенток с эндометриозом, говорят о том, что для установления диагноза и/или подтверждения, не целесообразно определение биомаркеров в сыворотке крови, моче, эндометрии, в том числе СА-125 (May K.E. et al, 2010, 2011).

## **1.2. Клеточные биорегуляторы и факторы антиоксидантной защиты в развитии наружного генитального эндометриоза**

Для эндометриоза существенным фактором для развития служит состояние перитонеальной жидкости, которая является также определяющим условием для жизнеобеспечения гамет и эмбриона на самых ранних этапах их развития, реагируя на все изменения в генеративном аппарате женщины (Алексинская Е.С., 2013). Таким образом, изменения отдельных параметров перитонеальной жидкости могут быть диагностическим маркером заболевания, но и одновременно показателем состояния эффекторного звена регуляции функций половой системы (Махмудова Г.М., 2004, 2009). Рядом исследователей было доказано значительное увеличение количества ПЖ у женщин с эндометриозной болезнью, как следствие прохождения молекул воды и электролитов через поврежденную свободными радикалами липидную оболочку мембран мезотелия (Адамян Л.В. и соавт. 2008; Сонова М.М. и соавт., 2011). Доказано, что в перитонеальной полости пациенток с эндометриозом имеет место асептическое воспаление, а перитонеальная жидкость характеризуется нарушением функции иммунокомпетентных клеток (Бурлев В.А., 2010; Barrier V.F., 2010). ПЖ пациенток с эндометриозом характеризуется повышением содержания активированных макрофагов, что провоцирует развитие этого заболевания, и синтезируемых ими цитокинов: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) (Брагин Б.И., 2004; Соколов Д.И., 2005; Павлов Р.В. и соавт., 2008; Ярмолинская М.И., 2008; Сонова М.М., 2011; Xavier P. et al., 2006), а также факторов роста СЭФР-А, ТФР $\beta$ 1 (Ермолова Н.В., 2006; Бурлев В.А., 2008; Зайратьянц О.В., 2008; Seli E. et al., 2003; Schulke L. et al., 2009), которые стимулируют ангиогенез. Высокие концентрации ТФР $\beta$ 1, обнаруженные в ПЖ больных наружным генитальным эндометриозом (Lusidi R.S. et al., 2005; Charles O.A. et al., 2010), способны ингибировать синтез большинства цитокинов,



тормозить пролиферацию эндотелиальных клеток, а также проявляет противовоспалительные свойства.

В.А. Бурлевым и соавт. (2010, 2012) показано, что у больных с наличием воспалительного процесса и без НГЭ отмечаются наиболее выраженные сдвиги на системном и локальном уровнях, чем у больных с эндометриозом и отсутствием воспаления. Выраженное воздействие на частоту развития спаечного процесса оказывает ПЖ, в которой обнаруживаются достоверно значимые ангиогенно-зависимые преобразования у женщин с воспалением в сравнении с больными эндометриозом (Бурлев В.А. и соавт., 2011). При спаечном процессе в ПЖ повышены уровни цитокинов, а в крови уровень оксипролина – как маркер спаечного процесса (Махмудова Г.М., 2009). В настоящее время доказано, в основе воспалительного процесса, в том числе и при эндометриозе, лежит дисбаланс образования свободных радикалов. Существенную роль в этом процессе играют антиоксидантные соединения, одним из которых является мелатонин.

В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали частоту образования послеоперационных спаек после лапароскопического удаления эндометриоидных кист с биполярной коагуляцией или ушиванием ложа кисты у 32 женщин. Отмечено, что частота образования послеоперационных спаек и степень развития спаечного процесса после ушивания ложа кисты была достоверно ниже, чем после биполярной коагуляции (Pellicano M. et al., 2008).

Мелатонин – гормон пинеальной железы (эпифиза), впервые был обнаружен группой американского дерматолога Аарона Лернера из Йельского университета в 1958 году. В экстракте переработанных 250000 бычьих пинеальных желез было обнаружено биологически активное вещество, которое обладало способностью осветлять цвет кожи лягушек, посредством активации им выброса меланина из меланофоров. МТ является 5-метокси-N-ацетилированным дериватом серотонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин), основными ферментами его синтеза являются гидроксиндол-O-метилтрансфераза (ГИОМТ) и N-ацетилтрансфераза (NAT).

За последние десятилетия МТ зарекомендовал себя, как один из ключевых регуляторов циркадного ритма и большинства физиологических процессов (Kryger M. et. al, 2011). Циркадный ритм – это подчиненное внутренним механизмам, циклическое повторение функций организма в течение примерно 24 часов. К одному из факторов, оказывающих влияние на внутренний гомеостаз, относится смена дня и ночи (Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2008). Ритмоводители, которые отвечают за циркадианные колебания, располагаются в центральной нервной системе (ЦНС), а именно в супрахиазмальном ядре (СХЯ) (Арушанян Э.Б. и соавт., 2012). В качестве примеров известных циркадных ритмов можно назвать: сон-бодрствование, ритм секреции многих гормонов (Pevet P. et al., 2002).

Следует отметить, что МТ, обладающий такой широтой биологических эффектов, вырабатывается не только эпифизом, но и имеет множество экстрапинеальных источников. Поскольку предшественником МТ является серотонин, который содержится в клетках желудочно-кишечного тракта (ЕС-клетки), Н.Т. Райхлин и И.М. Кветной (2005) подтвердили наличие МТ в вышеуказанных клетках. Позднее было зарегистрировано присутствие данных гормонов под печеночной капсулой, на границе коркового и мозгового вещества надпочечников, в параганлиях, яичниках, эндометрии, плаценте, а также в не эндокринных клетках, к ним относятся: тучные клетки, эозинофильные лейкоциты, тромбоциты и др.

Большое влияние на интенсивность метаболизма МТ оказывает уровень освещенности, так по данным литературы известно, что активность ГИОМТ у животных, находившихся длительное время в темноте, в 10 раз превышает активность этого же фермента у животных, содержащихся при постоянном освещении (Chattoraj A. et al., 2009; Borjigin J. et al, 2012). Таким образом, кратковременное воздействие света в ночное время, резко снижает продукцию МТ. Ночной максимум секреции МТ отмечается в 2.00 часа ночи и составляет 42-75 пкг/мл. Несмотря на изменения продолжительности светового дня, достоверных данных о различиях в синтезе МТ в зависимости от сезонных изменений нет. Также нет различий в секреции МТ на разных фазах

менструального цикла. О влиянии продолжительности сна на уровень МТ имеются противоречивые данные, а именно: увеличение содержания МТ при недостатке сна по результатам одних авторов и, по результатам других отсутствие каких-либо изменений при лишении человека сна в течение 36 часов (Khavinson V.K. et al., 2012).

Биологические эффекты МТ в организме человека осуществляются через содержащие G-протеин рецепторы: M-1a и M-1b. Первый, из которых определяется в гипоталамусе, почках, кишечнике и клетках меланомы, второй – в мозге и сетчатке. По данным Sharkey J.T., (2009,2010), в течение суток отмечается различная чувствительность этих рецепторов, с пиком в ночные часы. Выявлена четкая зависимость между числом мест связывания МТ в гипоталамусе и ответом на МТ.

Имеются неоднозначные данные относительно влияния МТ на репродуктивную функцию (Тезиков Ю.В., 2013). Об антигонадотропном действии МТ упоминал Neubner, еще в 1898 году, описав мальчика с опухолью эпифиза и преждевременным половым развитием. По данным Reiter R.J. (1998, 2005) у самок крыс, получавших МТ в течение 28 дней, отмечалась задержка спонтанного открытия влагалища и уменьшение в объеме яичников. У человека и лабораторных животных происходит десинхронизация образования МТ при нарушении суточного ритма смены светового режима (Marseglia L., 2015). Увеличение световой «загрязненности» в течение суток способствует удлинению эстрального цикла у крыс, при круглосуточном освещении приводит к развитию персистирующего эструса, а потом и анэструса. У женщин с длиной цикла 33 дня и при более длительном воздействии света в ночные часы укорачивается продолжительность менструального цикла, вплоть до развития дисменореи и другой гинекологической патологии. Имеются также противоречивые данные об относительном изменении секреции МТ в зависимости от фазы менструального цикла. По результатам исследований 80-х годов XX века, проведенных Reiter R.J. (2010), различий в секреции МТ выявлено не было. В исследованиях последних лет установлено, что у женщин молодого возраста с нормальным менструальным

циклом минимальные концентрации МТ определяются в овуляторную фазу (Tamura H. et al., 2009). Это снижение, по мнению ученых, приводит к уменьшению ингибирующего эффекта МТ на гонады, и возможно, является как следствием произошедшей овуляции, так и фактором, способствующим овуляции (Paul S., 2008). Многими исследователями доказано ингибирующее влияние эпифиза на половые железы, за счет его непосредственного воздействия на секрецию гонадотропинов. По данным Verga S.L. (2008) при гипоталамической аменорее отмечается увеличение концентрации и длительности секреции МТ. Таким образом, можно предположить, что секрецию МТ можно изменять воздействием внешних факторов. Разработан и запатентован метод регулирования уровня секреции МТ, посредством частичной световой депривации при ношении солнцезащитных фотохромных линз в наиболее светлые месяцы года (с апреля по октябрь включительно) (Заводнов О.П., 2013).

Большое количество работ посвящено иммунно-стимулирующей функции МТ, за счет активации иммунного ответа как по В-, так и по Т- системе, однако это зависит от первоначального состояния иммунокомпетентных органов. Имеется обратная взаимосвязь между количеством лимфоцитов и уровнем секреции МТ. Иммуномодулирующий эффект МТ осуществляется через связь с опиоидными рецепторами и заключается в повышении активности Т-лимфоцитов. Еще одним доказанным фактом, является способность мелатонина уменьшать болевой синдром, снижая активность циклооксигеназы и уровень простагландинов (Esposito E. et al., 2010).

В организме человека при недостатке МТ наблюдается нарушение микроциркуляции, за счет активации тромбоцитов и нарушения периферической гемодинамики со снижением сосудистого сопротивления и повышением проницаемости стенки сосудов (Аржанова О.Н. и соавт., 2006).

В 1929 году Georgiou предположил, что эпифиз способен оказывать влияние на рост и метастазирование злокачественных опухолей. Антиканцерогенная роль шишковидной железы неоднократно изучалась на моделях канцерогенеза,

используя изменение светового режима, удаление эпифиза или влияние МТ, вводимого извне (Schernhammer E.S., 2011).

Противоопухолевые свойства МТ обусловлены его антигонадотропным действием, активацией иммунной и антиоксидантной систем, а также высокой антипролиферативной активностью, сопоставимой с одним из самых мощных цитотоксических агентов – колхицином (Anisimov V.N., 2003; Mier-Cabrera J., 2009; Vinogradova I.A. et al, 2010).

Доказанным является тот факт, что у молодых женщин с преимущественно ночной работой (медицинский персонал, стюардессы) или воздействием искусственного освещения ночью, отмечается снижение концентрации МТ (Burch J.B., 2005; Schernhammer E.S., 2011), что способствует увеличению риска развития рака молочной железы. Эффекты МТ на рост злокачественной опухоли молочной железы изучались на культуре опухолевых клеток MCF-7, в которой имеются рецепторы к прогестерону и эстрогенам. Выявлено, что непосредственно предшественники, метаболиты МТ и прочие эпифизарные метоксииндолы, обладают большей цитотоксичностью (Cos S., 2005). На начальных стадиях канцерогенеза определяется выраженная гиперплазия мелатонинпродуцирующих клеток, а на поздних стадиях уменьшение их количества.

Одним из факторов, принимающих участие в процессах клеточной пролиферации и клеточной адгезии при НГЭ является трансформирующий фактор роста бета, характеризующийся разнонаправленными эффектами практически на все типы клеток. Также играет ключевую роль в процессах эмбрио- и канцерогенеза. Белки семейства TGF- $\beta$  выполняют следующие функции: стимулируют пролиферацию определенных клеток фибробластов, блокируют рост эндотелиальных, эпителиальных клеток и предшественников гемопоэза, стимулируют или ингибируют дифференцировку некоторых клеточных типов мезенхимального или нейронального происхождения (Alevizopoulos and Mermoud, 1997). Синтез ростового фактора осуществляется целым рядом клеток, такими как моноциты, макрофаги, активированные В- и Т-лимфоциты. TGF $\beta$ 1 принимают участие в процессе воспаления, репарации,

тканеобразования, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиальных клеток, натуральных киллеров (NK-клеток), ингибирует функции иммунокомпетентных клеток, синтез интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), ФНО- $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\beta 1$  (ФНО- $\beta 1$ ), IL-1, -2, -3. Одним из наиболее важных механизмов, благодаря которому TFR $\beta 1$  способен препятствовать опухолевому росту, является апоптоз. TGF $\beta 1$  индуцирует апоптоз эпителиальных, эндотелиальных, гематopoэтических клеток. Реализация апоптоза возможна за счет интеграции TFR $\beta 1$  с сигнальными молекулами, приводящими к активации каспаз. Также TFR $\beta 1$  способен регулировать адгезивные свойства клеток, снижая экспрессию E-кадгерина и увеличивая экспрессию интегринов. Индукция экспрессии гена основного ангиогенного фактора, регулирующего рост новых лимфатических сосудов и неоангиогенез, а именно сосудистого эндотелиального фактора роста, еще одна важная функция TFR $\beta 1$ .

В семейство TFR $\beta 1$  включена группа гомологичных гетеродимерных белков TFR $\beta 1$ , -2, -3,-4. Основной, секретируемой иммунными клетками изоформой является TFR $\beta 1$ . Образование зрелого белка, семейства TFR $\beta$ , осуществляется путем процессинга из препропептида (Агаркова Т.А. и соавт., 2013). Зрелая молекула белка имеет латентную биологически неактивную форму, в виде которой TFR $\beta$  хранится в экстрацеллюлярном матриксе. Активация TFR $\beta$  происходит под действием таких факторов, как активные формы кислорода (АФК), протеазы, интегрины, изменение рН (Бабышкина Н.Н., 2010).

TFR $\beta 1$  секретируется эпителиальным компонентом и стромой эндометрия, при этом, в секреторную фазу его концентрация снижена, как результат меньшей пролиферативной активности клеток (Charles O.A., et al 2010; Mecha E., 2012).

Установлено, что ростовой фактор блокирует процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса, за счет снижения синтеза протеиназ и увеличения уровня ингибиторов протеиназ. Выше указанное свойство может определять роль TFR $\beta 1$  в подавлении пролиферации клеток. Доказано повышенное содержание трансформирующего ростового фактора в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом в сравнении со здоровыми женщинами (Kyama C.M., 2008; Mecha

Е., 2012), что может быть проявлением компенсаторных реакций иммунной системы, связанных с активацией антиангиогенных механизмов, которые направлены на отграничение опухолевидного процесса.

Для реализации своей функции ТФРβ1 связывается со специфическими рецепторами, одним из которых является эндоглин. CD105 гомодимерный гликопротеин в 180 кДа, который вызывает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток (Luft F.C., 2006). Он впервые был описан более 20 лет назад (Quackenbush E.J., Letarte M., 1985). Экспрессируется эндоглин в основном клетками эндотелия, также отмечено его образование активированными моноцитами, стромальными клетками и макрофагами (Wong S.H., 2000; Nassiri F., 2011). Примечательным является тот факт, что экспрессия его повышена в активно пролиферирующих эндотелиальных клетках. В связи с этим он используется в качестве маркера ангиогенеза, ассоциированного с опухолевым ростом (Nassiri F., 2011).

Эндоглин является корецептором ТФРβ, плейотропного цитокина, регулирующего клеточную пролиферацию, дифференцировку, миграцию и адгезию. CD105 связывается с β1 и β3 изоформами трансформирующего фактора роста ТФРβ с высоким сродством в ассоциации с рецепторами ТФРβ типа II (TβR-II) и типа I (TβR-I). TβR-II является серин/треонин киназой, которая связывает лиганд и фосфорилирует TβR-I, который сам по себе неспособен к связыванию лиганда и фосфорилированию. Однажды активированная TβR-I серин/треонин киназа фосфорилирует Smad2 и инициирует каскад сигнальных событий: ответственных за эффекты ТФРβ. Эндоглин обладает общей структурной гомологией в особенности в трансмембранном и цитоплазматическом доменах с бетагликаном, и еще одним его рецептором, который связывает все три изоформы ТФРβ. Он является важным компонентом рецептора для ТФРβ2, т.к. эта изоформа плохо связывается рецептором TβR-II.

Одним из путей реализации отрицательного влияния окружающей внешней среды (загрязнение организма тяжелыми металлами, радионуклидами, курение, несбалансированное питание, электромагнитные поля, шум, радиация,

чрезмерные физико-эмоциональные нагрузки) на организм человека является развитие так называемого «окислительного стресса», вследствие избыточного образования свободных радикалов (Адамян Л.В., 2008; Супрун С.В. и соавт., 2011). Дисбаланс возникает при повышении мощности систем, продуцирующих активные формы кислорода, на фоне сниженной работы антиоксидантных систем (Донцов В.И. и соавт., 2006; Исхаков Г.М. и соавт., 2010). Понятие «окислительного стресса», впервые введено Sies в 1991 г. А, как известно, по данным литературы, в основе развития генитального эндометриоза лежат молекулярные и генетические нарушения, являющиеся результатом клеточного ответа на этот стресс (Адамян Л.В. и соавт., 2008; Mier-Cabrera J. et al., 2009).

Общеизвестно, что источником свободных радикалов в организме служат метаболиты кислорода:

- супероксидный анион-радикал ( $O_2^-$ ), гидроксильный ( $OH^\bullet$ ) и гидропероксидный ( $HO_2$ ) радикалы;
- нейтральные молекулы – пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и синглетный кислород ( $^1O_2$ );
- пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), озон ( $O_3$ ) и гипохлорная кислота ( $HOCl$ )

Свободные радикалы открыты более 50 лет назад. Это нестабильные молекулы, имеющие на последнем электронном уровне непарный электрон, образуются в тот момент, когда кислород, участвующий в процессе метаболизма, теряет электрон (Чеснокова Н.П., 2006; Pacher P. et al., 2007). Пытаясь возместить его потерю, свободный радикал захватывает уязвимые протеины, ферменты, липиды и даже целые клетки, отбирает у них электроны (например, у молекулы, входящей в состав клеточной мембраны), превращая их в новые свободные радикалы (Супрун С.В. и соавт., 2011). Отнимая электрон у молекулы, они инактивируют клетки, тем самым нарушая хрупкий химический баланс организма. Каскад этих реакций ослабляет клеточную мембрану, что приводит к нарушению целостности клетки и, как следствие, дегенеративным заболеваниям (Lubos E. et al., 2009).



Свойства, которые проявляют АФК, зависят от их концентрации. При низком уровне они обладают митогенным действием и способны усиливать пролиферацию. В более высоких концентрациях способствуют старению и останавливают рост. Гибель клеток через некроз или апоптоз запускается при высоком уровне АФК (Ваньков Л.Г. и соавт., 2010; Toxqui L., 2010).

Ретроградная менструация является одним из факторов приводящих к активации макрофагов и моноцитов, вследствие попадания менструальной крови в брюшную полость. Этот процесс инициирует секрецию цитокинов, в конечном итоге в брюшной полости формируются необходимые условия для атаки свободными радикалами кислорода мезотелия, развития воспалительного процесса и как результат образование спаек (Szczepanska M. et al., 2003). При наличии продолжительной менструации и короткого менструального цикла, характерных для НГЭ, из эритроцитов высвобождаются продукты распада гемоглобина с последующей генерацией атомов железа, которые поступают в пул свободного железа. Двухвалентное железо участвует в реакции Фентона (разложение перекиси водорода с присутствием металлов переменной валентности: Fe, Cu) с образованием высоко реакционных гидроксильных радикалов (Адамян Л.В. и соавт., 2008).

Еще одним важным радикалом, открытым в 80-е годы, является оксид азота. Он образуется в клетках из L-аргинина, под действием фермента NO-синтазы (Ванин А.Ф., Адамян Л.В., 2008). Существует второй путь превращения L-аргинина, посредством аргиназы он гидролизуется в орнитин и мочевины, с последующим образованием пролина (Бабушкина А.В., 2009), который в свою очередь является источником склерозирования тканей, а, как известно, по данным (Luciano D.E., 2008), средняя и тяжелая степень НГЭ в 100% случаев сопровождается развитием спаечного процесса. В данном случае проблема заключается, не только в клинических проявлениях спаечного процесса (тазовые боли, бесплодие и др.) (Чернуха Г.Е., 2011), но и высокая частота рецидивирования после механического адгезиолизиса, в ходе лапароскопии. Ферменты аргиназа и NO-синтаза конкурируют между собой за общий субстрат –

L-аргинин. Аргиназа, фермент цикла синтеза мочевины, обладает более высокой активностью, превышает таковую NO-синтазы (Ванин А.Ф., Адамян Л.В., 2008). Она представлена в виде двух изоформ: аргиназа I – печеночная форма и аргиназа II – внепеченочная форма, локализуемая чаще в почках, простате, тонкой кишке.

NO в зависимости от количества может проявлять как положительные, так и губительные свойства. Синтез оксида азота клетками-фагоцитами связывают с их микробицидными и противоопухолевыми функциями. При ферментативном окислении L-аргинина происходит синтез NO в организме животных и человека. Семейство цитохром P450-подобных гемпротеинов NO-синтазам осуществляют синтез оксида азота, при этом одна из них обнаружена в гепатоцитах, фибробластах, макрофагах и миоцитах (Nathan С., 1992). Система гуанидинциклаза/цГМФ опосредует биологические эффекты NO. При проникновении NO-липофильной молекулы в клетку, происходит ее растворение в цитозоле, при этом активируется гуанидинциклаза путем соединения с железом в месте его компонента — гема, выводя железо из порфиринового кольца. Избыточное содержание оксида азота приводит к инактивации железосодержащих белков, одними из которых являются дыхательные ферменты митохондрий, и ингибированию роста и размножения клеток. При соединении NO со свободными кислородными радикалами, образуются токсичные пероксинитриты, которые совместно с NO оказывают повреждающее действие на ДНК и инициируют мутации (Покровский В.И, 2005; Pacher P. et al., 2007). Пероксинитрит, являясь сильным окислителем, способен окислять NH- и SH-группы белков, что вызывает инактивацию тканевого ингибитора металлопротеиназ,  $\alpha$ -ингибитора протеиназ и других протеаз. Гипоксия служит важнейшим физическим агентом, модулирующим продукцию NO в сосудистом русле (Бабушкина А.В, 2009). При адаптации к гипоксии одним из путей депонирования оксида азота является увеличение поступления свободного железа в организм — сильного стимулятора депонирования оксида азота в виде динитрозильных комплексов железа (Calabrese V., 2007). К тому же, каждое воздействие гипоксии оканчивается реоксигенацией

– происходит некоторая активация свободнорадикальных процессов, которая приводит к накоплению супероксидных радикалов (Гуревич М.А., 2006). Они способствуют высвобождению ионов  $Fe^{2+}$  из железосодержащего белка ферритина, обуславливающих синтез дополнительных динитрозильных комплексов железа. Железо может не только способствовать депонированию оксида азота, но и транзиторно инициировать его биосинтез путем повышения интенсивности свободнорадикальных процессов (Bryan N.S. et al, 2009; Toxqui L., 2010). Делая вывод из всего вышесказанного, можно допустить, что изменения в структуре белков семейства трансферринов, наряду с NO-связывающей способностью белков крови, нарушают баланс в системе оксидант — антиоксидант, приводят в развитии окислительного стресса с последствиями, имеющими большое значение в патогенезе эндометриоза (Jackson L.W., 2005; Адамян Л.В., 2009; Darling A.M., 2013).

В физиологических условиях система антиоксидантной защиты противостоит повреждающему действию свободных радикалов. Она состоит из антиоксидантов, поступающих с пищей и образующихся эндогенно, которые способны препятствовать образованию свободных радикалов и/или нивелировать их чрезмерную окислительную активность путем объединения свободных электронов в пары, это не только предотвращает тканевое и клеточное повреждение, но и способствует восстановлению поврежденных структур (Ваньков Л.В., 2010).

Антиоксиданты — это вещества растительного, природного и синтетического происхождения, обладающие способностью при химическом взаимодействии тормозить свободно-радикальное окисление. Они защищают клетки от внешних и внутренних токсических воздействий. Действуя как буфер для электронов, антиоксиданты останавливают цепную реакцию, отдавая электрон свободному радикалу. Правильная регуляция этого баланса помогает организму расти, вырабатывать энергию, бороться с инфекционным процессом и обезвреживать химические и загрязняющие вещества (Reiter R.J., 2014).

Исследования показали, что антиоксиданты замедляют процесс старения, снижают риск возникновения у человека рака, сердечно-сосудистых заболеваний, мышечной дистрофии.

К числу природных антиоксидантов относят токоферолы, каротиноиды, витамины А, К, убихиноны (УХ) (коэнзим Q), убихроменолы (QC), флавоноиды.

По механизму действия антиоксиданты разделяют на:

- "мусорщиков" или скавенжеров (scavenger of free radicals), которые очищают организм от всех свободных радикалов, чаще всего восстанавливая их до стабильных неактивных продуктов. Группа «скавенжеров» представлена тиоловыми соединениями, среди которых наиболее активен глутатион и его предшественники — метионин, глутаминовая кислота, глутамин.

- "ловушки" (trap of free radicals) — антиоксиданты, которые имеют сродство к какому-то определенному свободнорадикальному продукту (ловушки синглетного кислорода, гидроксил-радикала и т.д.). К «ловушкам радикалов» относятся: витамин Е — токоферол, который функционирует в комплексе с витамином С, восстанавливающим его при окислительных реакциях, а также коэнзим Q10 (убихинон).

Антиоксидантная система (АОС) тканей подразделяется на:

- ферментативные антиоксиданты: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, глутатионредуктаза и восстановленным глутатионом;

- макромолекулярные неферментативные компоненты: белок-переносчик железа — трансферрин, а так же другие белки сыворотки крови, способные связывать ионы железа — церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин;

- низкомолекулярные компоненты: женские половые гормоны, тироксин, флавоноиды, стероидные гормоны, витаминами А, Е, К, убихинон и аскорбиновая кислота (Yoshida et al., 2003).

К числу ферментативных антиоксидантов относится СОД, которая является ключевым ферментом, способствующим в клетках аэробных организмов, осуществлять обрыв цепей свободнорадикальных реакций. Существует три типа СОД человека. Медь и цинк содержащая (СОД-1) расположена в цитоплазме и

межмембранном пространстве митохондрий, марганец содержащая (СОД-2) локализована в митохондриях. СОД-3 – высокомолекулярная, содержит медь и располагается экстрацеллюлярно. Ген, кодирующий синтез СОД локализуется в 21 паре хромосом, с этим связаны случаи генетически детерминированного как снижения, так и повышения активности СОД (у людей с трисомией) (Evans J.L., 2002).

Каталаза (оксидоредуктаза-КАТ) – гемосодержащий фермент, представляет собой тетрамер с молекулярной массой 250 кДа, локализована в пероксисомах клеток и цитоплазме, расщепляет пероксид водорода на воду и кислород. Всего за секунду каталаза может обработать до 440000 элементов пероксида водорода. Высокое содержание каталазы определяется в эритроцитах, печени и почках (Sosa V., et al 2012). Она относится к ферментам, которые наиболее длительно сохраняют свою высокую активность, локализуясь внутриклеточно, тогда как во внеклеточных жидкостях быстро теряет свою активность.

Показательны данные, которые опубликовали Guney M. et al (2008), по результатам исследования, проведенного на моделях животных (белых крыс), установлено, что мелатонин вызывает регрессию и атрофию эндометриоидных гетеротопий. В группах, где применялся мелатонин, отмечалось статистически значимое уменьшение эндометриоидных гетеротопий, активность СОД и КАТ, напротив, значительно увеличивалась по сравнению с контрольной группой. По данным же Yildirim G. (2010), на подобной модели, выявлено статистически значимое увеличение активности СОД и КАТ, а уровень малонового диальдегида (МДА) достоверно снижен в перитонеальной жидкости крыс, получавших мелатонин. После прекращения терапии мелатонином, наблюдалось снижение активности СОД и КАТ, изменений уровня МДА не выявлено. По данным некоторых авторов при исследовании антиоксидантных свойств перитонеальной жидкости по активности СОД отмечается небольшой недостоверный ее рост при легкой и умеренной тяжести заболевания и резкое угнетение активности фермента при тяжелой форме НГЭ (Гудков Г.В., 2008). Исследования Reiter R.J. (1993-2007 г.) показали антиоксидантный прямой эффект амфифильного

мелатонина за счёт водорода аминогруппы и ароматического ядра, более сильный, чем у токоферола и глутатиона, а также косвенный, путём активации экспрессии генов антиоксидантных ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и подавления экспрессии генов прооксидантных ферментов – липоксигеназы и NO-синтазы (Барабой В.А., 2006; Reiter R.J., 2000; Арутюнян А.В., Козина Л.С., 2008).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациенток

С целью исследования механизмов патогенеза и прогрессирования заболевания, оптимизации способов его диагностики, а также терапии и последующей реабилитации пациенток с наружным генитальным эндометриозом проведено обследование 88 женщин.

Для этого нами выполнен проспективный анализ клинико-лабораторных данных, полученных при обследовании 88 пациенток, при этом 63 женщины с НГЭ и пациентки контрольной группы, без эндометриоза. Все женщины были обследованы и получили лечение в гинекологическом отделении ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ в период с 2012 по 2014 гг.

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.

По данным «общей теории статистики» был проведен расчёт нужного числа наблюдений (Боярский А.Я., Громько Г.Л., 1985). В проведенном исследовании объём выборки полностью соответствует диапазону получения доверительного интервала вероятности 0,95 и точности расчёта статистических показателей 0,05.

Пациентки с НГЭ и контрольной групп были соотносимы по большинству клинических параметров: предъявляемым жалобам, возрасту, характеру детородной функции, степени распространения процесса.

**Критериями включения больных в исследование являлись:**

1. Обязательное проведение пациентке лапаро- и гистероскопии, что подтверждает наличие или отсутствие НГЭ, выполнение морфологической верификации диагноза, женщинам у которых не выявлен НГЭ оперативное

вмешательство выполнялось для исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия, стерилизации, а так же неовагинопластики.

2. Репродуктивный возраст.
3. Наличие жалоб на бесплодие и/или боль.
4. Индекс массы тела находился в пределах нормативных значений 18,5-25 кг/м<sup>2</sup>.

Для исключения пациенток из проводимого исследования использовались следующие критерии: пубертатный и перименопаузальный возрасты, метаболический синдром, избыток массы тела (ожирение).

В Международную Классификацию Болезней 10-го пересмотра включена рубрика N 80 – эндометриоз и подрубрики, которые относятся к НГЭ: N 80.1 – эндометриоз яичников, N 80.2 – эндометриоз маточных труб, N 80.3 – эндометриоз тазовой брюшины.

Стадию наружного генитального эндометриоза определяли при выполнении лапароскопии, используя классификацию Американского общества фертильности (r- AFS) 1996 г. пересмотра.

Выделяют 4 стадии НГЭ, по результатам оценки локализаций гетеротопий, поверхностном и/или глубоком их расположении, характере спаек (плотные или пленчатые) и степени их распространения. I-II стадия (минимальная, легкая) – соответствует от 1 до 15 баллов; III-IV стадия (умеренная, тяжелая) – от 16 до 40 и выше баллов.

При проведении нашей работы были сформированы 3 клинические группы: I группу составили 25 пациенток с I-II стадиями НГЭ согласно классификации r- AFS (1996), во II группу включены – 38 больных с III-IV (умеренная и тяжелая) стадиями. III группа контроля включает 25 женщин без эндометриоза, которые были обследованы по поводу бесплодия, а также пациентки, которым была выполнена стерилизация и неовагинопластика. Разделение обследованных женщин по группам показано в таблице 1.



**Таблица 1 - Распределение обследуемых пациенток по группам**

	Клинические группы		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Пациентки с I-II стадиями по R-AFS	25		
Пациентки с III-IV стадиями по R-AFS		38	
Контрольная группа			25

Для углубленного изучения анамнеза пациенток были подробно собраны жалобы, данные об общесоматических ранее перенесенных и в данный момент существующих заболеваниях, сведения о наследственной патологии, наличии отягощенного аллергоанамнеза, ранее выполненных лечебных и диагностических манипуляциях, а также оперативных вмешательствах. Большое внимание уделялось стадиям заболевания.

У больных, включенных в исследование, подробно изучался характер менструальной функции (возраст менархе, регулярность, длительность и болезненность менструаций, а также наличие нарушений менструального цикла и методы их коррекции). Собиралась информация о гормональной терапии, проводимой ранее. Данные о возрасте начала половой жизни, ее регулярности, количестве половых партнеров, браков и методах контрацепции, инфекционного анамнеза.

На основании данных о паритете, течении предыдущих беременностей, характере предыдущих родов, наличии и длительности бесплодия обследуемых пациенток проведена оценка репродуктивной и детородной функций.

Сведениям об объеме выполненных ранее манипуляций, оперативных вмешательств, протоколам этих операций, заключениям гистологических исследований, данным о проведенных обследованиях и терапии (протоколы метросальпингографии, лапароскопии, лапаротомии, заключения докторов

смежных специальностей, курсы противовоспалительной терапии) уделялось особое внимание.

Лечение пациенток проводилось согласно клинических рекомендаций, протоколов и стандартов. С целью профилактики НГЭ рекомендовали использовать в рационе питания диету (включение в рацион сложных углеводов), обладающую антиоксидантными свойствами и способствующую синтезу серотонина, предшественника мелатонина. Пациенткам рекомендовалось ношение фотохромных очков с апреля по октябрь.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клиническое обследование пациенток**

#### **Анамнез**

С целью подробного изучения анамнеза был проведен сбор жалоб, информации о ранее перенесенных и в настоящее время существующих заболеваниях, имеющейся наследственной патологии, аллергоанамнезе, проведенных лечебно-диагностических и оперативных вмешательствах. Соматической патологии и стадии процесса на момент обследования уделялось большое внимание.

#### **Осмотр пациенток**

Для обследования пациенток использовались стандартные методы: визуальный осмотр, бимануальное исследование при котором оценивались расположение, консистенция, подвижность, размеры матки и придатков, а также выполнялось УЗИ. Определялся тип телосложения каждой больной. Индекс массы тела пациенток, включенных в исследование, соответствовал нормативам (18,5-25 кг/м<sup>2</sup>) (Репина М.А. и соавт., 2001). Оценивалось состояние кожных покровов и слизистых оболочек, состояние послеоперационных рубцов при их наличии, тургора кожи, степень развития и тип распределения подкожно-жировой клетчатки, характер оволосения. В обязательном порядке, проводился осмотр и пальпация молочных желез, исключение галактореи.

## **Гинекологическое обследование пациенток**

Всем пациенткам выполнено стандартное гинекологическое обследование: осмотр шейки матки в зеркалах с целью выявления рубцовых деформаций, эрозий, признаков эндоцервицита, характера выделений, также выполнено бимануальное исследование матки и придатков для оценки их расположения, размера, подвижности и консистенции, наличия образований и возможного спаечного процесса в малом тазу.

### **Консультация специалистов (по показаниям)**

Консультации узких специалистов: терапевта, эндокринолога, иммунолога, окулиста, генетика проводились по показаниям, с целью оценки общесоматического, иммунного и эндокринного статуса больных.

## **2.2.2. Клинико-лабораторное обследование**

### **Унифицированные лабораторные методы обследования**

Всем больным, включенным в исследование выполнено стандартное обследование: реакция Вассермана, качественное определение антител к антигенам ВИЧ типов 1 и 2, HBsAg, anti-HCV, флюорография органов грудной клетки, ЭКГ, исследование кала на яйца гельминтов. С целью предоперационной подготовки, всем пациенткам проводились клинико-биохимические анализы крови и мочи для выявления возможных нарушений функционирования почек, печени, изменений в системе гемостаза.

### **Ультразвуковое исследование (УЗИ)**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в 1-ую фазу

менструального цикла (8<sup>й</sup>-11<sup>й</sup>) дни менструального цикла для оценки состояния органов малого таза, его осуществляли в положении лёжа на спине при опорожненном мочевом пузыре с помощью ультразвукового диагностического прибора Toshiba SSA-580A, 2006-2007, сканирующего в реальном масштабе времени, снабженного 2-мя датчиками: эндовагинальным электронным датчиком PVF-620ST с частотами 4,0/6,0/7,5 МГц и абдоминальным PVM-375AT частотой 3,5 МГц. В послеоперационном периоде на фоне проводимой терапии выполнялось контрольное УЗИ через 3 и 6 месяцев в динамике. При оценке биометрических показателей обращали внимание на размеры и положение матки, состояние миометрия, эндометрия, размеры и локализацию яичников, наличие или отсутствие образований в них.

### **Эндоскопические методы**

#### **Лапароскопия**

Лапароскопия выполнялась по общепринятой методике в первую фазу менструального цикла с использованием эндоскопического оборудования фирмы KarlStorz (Германия).

После проведения ревизии органов малого таза и брюшной полости и исключения сопутствующей патологии из позади-маточного пространства осуществлялся забор ПЖ. При заборе соблюдались правила, которые предотвращали контаминацию перитонеальной жидкости кровью. При выполнении лапароскопии производилась оценка цвета и локализации очагов эндометриоза, а также степень распространения НГЭ на брюшине, в прямокишечно-маточном углублении, широких связках, крестцово-маточных связках, на пузырно-маточной складке, маточных трубах, яичниках и подъяичниковых ямках, матке. Эндометриоидные гетеротопии иссекались в пределах здоровых тканей, коагулировались, полученные биоптаты отправлялись на морфлогическое исследование. Выборка пациентов, в нашем исследовании, ограничивалась желто-коричневыми «типичными» и черными эндометриоидными гетеротопиями.

Оценка степени распространения и определение стадии НГЭ осуществлялась согласно классификации r-AFS (1996), представленной в таблице 2.

**Таблица 2 – Классификация r-AFS**

Брюшина	Эндометриоз	<1 см	1-3 см	>3 см	
	• поверхностный	1	2	4	
	• глубокий	2	4	6	
Яичники	Правый	• поверхностный	1	2	4
		• глубокий	4	16	20
	Левый	• поверхностный	1	2	4
		• глубокий	4	16	20
	Облитерация прямокишечно-маточного углубления		Частичная 4		Полная 40
	Адгезии		Вовлечение яичников $S < 1/3$	Вовлечение яичников $1/3 < S < 2/3$	Вовлечение яичников $S > 2/3$
Яичники	Правый	• пленчатые	1	2	4
		• плотные	4	8	16
	Левый	• пленчатые	1	2	4
		• плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правый	• пленчатые	1	2	4
		• плотные	4*	8*	16
	Левый	• пленчатые	1	2	4
		• плотные	4*	8*	16
* При полном стенозе фимбрий, заменить оценку на 16 баллов					
I стадия (минимальная) 1- 5 баллов; II стадия (легкая) 6-15 баллов; III стадия (умеренная) 16-40 баллов; IV стадия (тяжелая) более 40 баллов.					

Для оценка степени аднексальных спаек при НГЭ, выявленных в ходе выполнения лапароскопии, применялась классификация r-AFS (1985), представленная в таблице 3.

Таблица 3 - Степень аднексальных спаек

Орган		Спайки	<1/3 прикрыто	1/3-2/3 прикрыто	>2/3 Прикрыто
Яичники	Правый	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левая	Пленчатые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Примечание: полное закрытие спайками фимбриального конца маточной трубы соответствует 16 баллам.					
		<b>Левые маточные Придатки</b>		<b>Правые маточные Придатки</b>	
I.	Минимальная	-	0-5	-	
II.	Средняя	-	6-10	-	
III.	Умеренная	-	11-20	-	
IV.	Тяжелая	-	21-32	-	

Во всех случаях хирургическое лечение было выполнено с использованием лапароскопического доступа в органосберегающем объеме. Главными задачами оперативного лечения являлись: удаление всех видимых очагов эндометриоза; разъединение спаек органов малого таза; восстановление нормальной анатомии внутренних половых органов. При возможности проводилось удаление капсулы кисты.

### Гистероскопия

Используя оборудование фирмы KarlStorz (Германия), общепринятым

способом выполнялась гистероскопия. При выявлении гиперплазии эндометрия выполнялось раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки с последующим гистологическим анализом.

### **Кольпоскопия**

Кольпоскопия выполнялась с использованием оборудования Philips Sensitive technology SLC-2000B (Нидерланды), по стандартной методике.

### **2.2.3. Гистологическое исследование**

Биоптаты брюшины и яичников, капсулы эндометриоидных кист яичников, полученных хирургическим путем, а также соскобы полости матки, в отдельной посуде доставлялись и после маркировки были фиксированы обычным способом, проводилась спиртово-формалиновая проводка и изготовление парафиновых блоков. Гистологические срезы делались серийно, окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону.

### **2.2.4. Биохимические методы исследования**

Наряду с проведением ультразвуковых и лапароскопических исследований, для выявления возможных корреляционных связей выполняли ряд биохимических исследований, направленных на изучение содержания в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, находящихся под наблюдением женщин, факторов роста – цитокинов, стимулирующих развитие эндометриоидных гетеротопий и ангиогенез, факторов антиоксидантной защиты, а также определение уровня метаболита мелатонина (6-COMT) в моче.

### **Определение содержания трансформирующего фактора роста $\beta$ 1, эндоглина CD105, супероксиддимуказы-1 и каталазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости**

У пациенток, накануне операции, натощак осуществляли забор 5,0 мл крови из локтевой вены. Кровь центрифугировали при 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут. Сыворотку крови отбирали в пробирки типа эппендорф объемом 1,5 мл и хранили при температуре  $-20^{\circ}$  C. При выполнении

лапароскопии из позади-маточного пространства получали ПЖ.

С помощью иммуноферментного анализа вышеуказанные соединения определяли в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Содержание ТФРβ1 и эндоглина CD105 определяли иммуноферментными наборами «R&Dsystems», USA. Уровень активности супероксиддисмутазы-1 определяли тест-системами ABfrontier (США), уровень активности каталазы определяли тест-системами Cloud-Clone Corp. (США).

Принцип работы данного метода основан на технологии двухстадийного «сэндвич-анализа», когда реакция протекает в лунках с предварительно нанесенными в нее моноклональными антителами к определяемому аналиту. В тест-системах для определения указанных клеточных регуляторов и ферментов АОС используются мышинные моноклональные антитела. На первой стадии в лунку вносятся стандартные и исследуемые образцы проб, которые специфически реагируют с нанесенными в лунку антителами, и определяемое вещество из этих образцов связывается с соответствующими антителами и остается в лунке. На втором этапе после предварительной промывки и удаления всех несвязавшихся веществ в лунку вносится специфический конъюгат моноклональных антител, меченный ферментом пероксидазой хрена. Он количественно связывается с соответствующим аналитом, который перешел из исследуемой пробы на поверхность лунки, а фермент, который присутствует в его составе, затем вступает в цветную реакцию с субстратом тетраметиленбензидином и, таким образом, позволяет количественно измерить уровень искомого аналита в соответствии с величиной оптической плотности в каждой лунке.

Аналитическая чувствительность методов – 4,8 пг/мл для ТФРβ1 и 0,007 нг/мл для эндоглина. О высокой воспроизводимости методов свидетельствовали следующие коэффициенты вариации: внутри серии – 3,3%, между сериями – для ТФРβ1 – 8,3% и 10,8% соответственно, для эндоглина – соответственно 3,0% и 6,3%.

Аналитическая чувствительность методов 12,5 пг/мл для СОД-1 и 0,133 нг/мл для каталазы. О высокой воспроизводимости методов свидетельствовали



следующие коэффициенты вариации: для супероксиддисмутазы-1 коэффициент вариации внутри серии – 7,7%, между сериями – 9,6%; для каталазы – соответственно менее 10% и менее 12%.

### **Определение NO<sub>x</sub>, NO-синтазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости**

Эндогенный уровень оксида азота в форме нитрит-аниона (NO<sup>-</sup>) определяли с помощью реактива Грисса (Дмитренко Н.П. и соавт., 1998). Активность нитрооксидсинтазы (NOS) измеряли по увеличению продукции оксида азота из L-аргинина в присутствии NADPH (Julio D.J.L. et al., 1995).

### **Определение 6-сульфатоксимелатонина в моче**

У пациенток производили забор порции мочи перед операцией в утреннее время (в 8.00 в пробирку типа эппендорф собирали по 3 мл мочи). 6-сульфатоксимелатонин в моче определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа. Для этого использовали тест-системы BUHLMANN LABORATORIES AG (Швейцария). Аналитическая чувствительность метода 0,14 нг/мл. О высокой воспроизводимости метода свидетельствовали следующие коэффициенты вариации: 7,1% и 11,9% соответственно.

Лунки планшета предварительно были покрыты специфическими антителами к кроличьим иммуноглобулинам G. Во время трехчасовой инкубации 6-сульфатоксимелатонин, присутствующий в исследуемых образцах мочи, конкурировал за место связывания с биотинилированными антителами к 6-сульфатоксимелатонину, одновременно с образцами, внесенными в лунки. После промывки и удаления несвязавшихся компонентов в лунки вносили стрептавидиновый конъюгат, меченный пероксидазой хрена, который связывался с биотинилированными комплексами, находящимися в лунке, и который впоследствии вступал в цветную реакцию с тетраметиленбензидином. Таким

образом, зависимость оптической плотности от уровня 6-сульфатоксимелатонина в исследуемых образцах носила обратнопропорциональный характер.

Иммуноферментный анализ проводился с использованием следующего оборудования:

1) Инкубацию планшетов проводили в термошейкере ST-3 (Латвия). Условия инкубации устанавливали в соответствии с инструкцией к тест-системе.

2) Промывали планшеты на устройстве для промывки микропланшетов HYDROFLEX TECAN (Австрия).

3) Измерение оптической плотности при 450 нм и обсчет результатов проводили на фотометре SUNRISE TECAN (Австрия). В компьютерное обеспечение прибора вводили численные значения концентраций измеряемого аналита в стандартных растворах и получали после измерения концентрацию данного вещества в опытных пробах. Полученные результаты, если это обусловлено инструкцией, умножали на фактор разведения и выражали уровень вещества в исследуемом образце пациента в соответствующих единицах измерения.

### **Определение активности аргиназы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости**

Активность аргиназы определяли унифицированным колориметрическим методом.

Для определения хронотипа пациенткам был проведен тест Остберга (Приложение 1).

### **2.3. Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Office 2010, Statistica 10.01. Для исследования переменных, имеющих неоднородную дисперсию или распределение, отличное от нормального,

применяли U-критерий Манна-Уитни и Краскелл-Уоллеса (Лакин Г.Ф., 1990; Гайдышев И.В., 2001; Реброва О.Ю., 2003). Проводилась оценка показателей общей статистики, медианы (квартиль 50%), квартили 75% и 25%. Различие между средними значениями параметров считалось статистически значимым, если значение р-уровня для данных переменных оказывалось меньше 0,05.

Многие биологические характеристики распределены не по нормальному закону (Ланг Т.А., Сесик М., 2011). Большинство биологических характеристик не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому в качестве дескриптивных статистик используется медиана и межквартильный размах, коэффициент Спирмена, а для проверки значимости различий – непараметрические методы.

При помощи пакета SPSS рассчитывались доверительные интервалы для медиан и проводился корреляционный анализ.

Для классификации изучаемых факторов на основе их вероятности попадания в отдельный класс по степени значимости в зависимости от стадии НГЭ использовали методы «Деревья решений»; лог-линейный анализ (Афифи А., Эйзен С., 1982).

Метод “Деревья решений (decision trees)”, который является одним из самых мощных средств решения задачи отнесения какого-либо объекта (строки набора данных) к одному из заранее известных классов.

Цель метода — выдать значение выходной переменной в зависимости от соответствующих значений входных переменных (предикторов, атрибутов). Деревья решений подразделяются на два разных типа: деревья классификации и деревья регрессии. Критерием, от которого зависит тип дерева, является тип выходной (целевой) переменной.

Целью деревьев регрессии является прогнозирование значений количественной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов.

Цель деревьев классификации - предсказать принадлежность объекта к тому или иному классу категориальной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов.

Зависимость значения выходной переменной от значений атрибутов, поданных на вход, представлена в виде иерархической структуры – «дерева».

Дерево состоит из узлов (называемых также вершинами), обозначаемых прямоугольниками, и ветвей, обозначаемых отрезками, соединяющими узлы. Для удобства дерево решений изображают обычно слева направо или сверху вниз. Самая первая (левая или верхняя) вершина называется корнем или корневым узлом. Цепочка «корень - ветвь - вершина - ... – вершина» заканчивается вершиной, которую называют «листом» или терминальным узлом – конечным узлом, в котором рост дерева останавливается. Из каждой внутренней вершины (т.е. не листа) может выходить две или более ветвей.

На ветках дерева записаны независимые переменные, от которых зависит значение целевой переменной, в узлах – значения целевой переменной.

Метод может быть использован для решения следующих задач:

- **Классификация.** Классифицирует объекты на основе их вероятности попадания в отдельный класс (группу).
- **Стратификация.** Отбирает наблюдения в одну из нескольких категорий (группа с высоким, средним, низким риском).
- **Прогноз.** Определяет правила и использует их для того, чтобы предсказать будущие события, например, вероятность того, что кто-то не сможет расплатиться по кредиту.
- **Сокращение объема данных и отбор переменных.** Осуществляет выбор полезных предикторов из огромного набора переменных, чтобы использовать для построения формальной параметрической модели.
- **Идентификация взаимодействий.** Выявляет взаимосвязи, которые характерны лишь для отдельных подгрупп и определяет их в формальной параметрической модели.

- **Объединение категорий и дискретизация непрерывных переменных.**

Выполняет перекодировку категорий предиктора и непрерывных переменных с минимальной потерей информации.

Метод имеет весьма важное преимущество. Он не требует от пользователя выбора входных переменных (независимых переменных). На вход можно подавать все существующие переменные, алгоритм сам выберет наиболее значимые среди них, и только они будут использованы для построения дерева. Это значительно облегчает работу исследователю.

Зависимые и независимые переменные, используемые в методе деревьев решений, могут быть количественными, порядковыми и номинальными.

Результатом работы алгоритма является список иерархических правил, образующих дерево. Каждое правило – это интуитивно-понятная конструкция вида "Если...то..." (if-then). Дерево может использоваться для классификации объектов, не вошедших в обучающее множество. Чтобы принять решение, к какому классу следует отнести некоторый объект или ситуацию, требуется ответить на вопросы, стоящие в узлах этого дерева, начиная с его корня. Вопросы имеют вид "значение параметра А больше В?". Если ответ положительный, осуществляется переход к правому узлу следующего уровня. Затем снова идет вопрос, связанный с соответствующим узлом.

Для получения аналитических зависимостей использовалась логистическая регрессия и, как следствие, строились и анализировались ROC кривые.

### **Логистическая регрессия. ROC-анализ**

Логистическая регрессия – это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Бинарная логистическая регрессия, как следует из названия, применяется в случае, когда зависимая переменная является бинарной (т.е. может принимать только два значения). Иными словами, с

помощью логистической регрессии можно оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого (больной/здоровый).

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. Название пришло из систем обработки сигналов. Поскольку классов два, один из них называется классом с положительными исходами, второй – с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые – ложно отрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, мы будем получать то или иное разбиение на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value).

При анализе чаще оперируют не абсолютными показателями, а относительными – долями (rates), выраженными в процентах.

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры). Если рассуждать в терминах медицины – задачи диагностики заболевания, где модель классификации пациентов на больных и здоровых называется диагностическим тестом, то получится следующее:

- Чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике – максимальном предотвращении пропуска больных;
- Специфичный диагностический тест диагностирует только доподлинно больных. Это важно в случае, когда, например, лечение больного связано с серьезными побочными эффектами и гипердиагностика пациентов нежелательна.

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1.0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю (Таблица 4).

**Таблица 4 - Экспертная шкала оценки качества модели**

<b>Площадь под кривой</b>	<b>Качество модели</b>
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель (Палкин Н.А., Base Group Labs, 2006). Диагональная линия соответствует "бесполезному" классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

#### Возраст

Возраст женщин всех групп находился в пределах от 17 до 42 лет. Средний возраст женщин I группы (НГЭ I-II стадии) составил  $29,8 \pm 0,2$  года, а женщин II группы (III-IV стадии) –  $29,3 \pm 0,2$  года, III группы –  $28,2 \pm 0,1$  года (Таблица 5).

**Таблица 5 – Распределение пациенток клинических групп по возрасту**

Возраст	Клинические группы						Всего	
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 20 лет	0	0	0	0	1	4	1	1,2
От 20 до 30 лет	14	56	25	65	17	68	56	63,6
Старше 30 лет	11	44	13	35	7	28	31	35,2
Всего:	25	100	38	100	25	100	88	100

Таким образом, по возрасту пациенток, взятых в исследование клинические группы были сопоставимы.

#### Менструальная функция

Средний возраст начала менструации у женщин I группы составил  $13,1 \pm 0,12$  лет, II группы –  $12,78 \pm 0,17$  лет, в III группе –  $13,6 \pm 0,1$  лет. Таким образом, различий в среднем возрасте менархе у пациенток с НГЭ и контрольной группы выявлено не было (Таблица 6).



**Таблица 6 – Распределение пациенток по возраст наступления менархе**

Возраст	Клинические группы						Всего	
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 10 лет	0	0	0	0	0	0	0	0
10-15	25	100	38	100	22	88	85	96,6
15 и более	0	0	0	0	0	0	0	0
Не наступили	0	0	0	0	3	12	3	3,4
Всего:	25	100	38	100	25	100	88	100

### Продолжительность цикла

По результатам оценки характера менструального цикла выявлено, что в среднем длительность менструального цикла у женщин в 1-ой группе (НГЭ I-II стадии) составила  $28,04 \pm 1,2$  дня, во 2-ой группе (НГЭ III-IV стадии) –  $28,7 \pm 1,4$  дня, в 3-й группе (контрольной) –  $26,1 \pm 1,3$  дня (Таблица 7).

**Таблица 7 - Длительность менструации у наблюдаемых пациенток**

Продолжительность (дни)	Клинические группы						Всего	
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 3	0	0	0	0	3	12	3	3,4
3 -5	8	32	27	71	19	86,32	54	61,4
> 5	17	68	11	29	3	12	31	35,2
Всего:	25	100	38	100	25	100	88	100

### Характеристика детородной функции и состояние репродуктивной системы обследованных пациенток

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). У 1 женщины контрольной группы проводилась стерилизация (1,13%), первичное бесплодие выявлено у 13 (52%) пациенток (Таблица 8).

**Таблица 8 - Характер бесплодия у пациенток клинических групп**

Бесплодие	Клинические группы					
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
<b>Первичное</b>	17	68	15	39,5	13	52
<b>Вторичное</b>	7	28	9	23,6	7	28

В I группе 1 пациентка (4%) и 5 женщин (13,1%) II группы не планировали в будущем иметь детей и использовали различные методы контрацепции. В III группе 3 (12%) пациентки не имели возможности иметь детей вследствие аномалии развития половых органов (аплазия матки и влагалища, но имеющих кариотип 46XX), им было проведено оперативное лечение в объеме: лапароскопически ассистируемая неовагинопластика по Brucker/Wallweiner, 2 пациентки II группы, на момент оперативного лечения были Virgo.

По нашим данным, представленным в таблице 9, у 20% (5) пациенток I группы имела место одна беременность, тогда как более одной беременности было только у 12% (3) больных, при этом у 21% (8) женщин II группы была одна беременность, а более одной - у 15,78% (6). В III группе, более одной беременности было только у 4 (16%) женщин.

**Таблица 9 - Количество беременностей у женщин в наблюдаемых клинических группах**

Показатель числа беременностей	Клинические группы						Всего	
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
1	5	20	8	21	4	16	17	19,3
1<	3	12	6	15,78	4	16	13	14,7
<b>Всего</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	<b>14</b>	<b>36,8</b>	<b>8</b>	<b>32</b>	<b>30</b>	<b>34</b>

В анамнезе роды в срок, через естественные родовые пути, отмечены у 2 пациенток (8%) I группы, что статистически значимо ниже при сравнении со II группой ( $p < 0,04$ ), где роды были - у 11 пациенток (28,9%). При этом, через естественные родовые пути у 10 пациенток (90,9%), что значимо выше по сравнению с III группой ( $p < 0,02$ ), где роды были у 4 (16%) женщин, а оперативные, лишь у 1 одной пациентки (25%). Роды путем операции кесарево сечение во II группе отмечены у одной пациентки (9,1%) и у 3 пациенток (75%) контрольной группы. Медицинские аборт в анамнезе были у 16% (4) пациенток I и 2 (5,2%) женщин II группы, а в III группе у 3 больных (12,0%). При оценке репродуктивной функции пациенток с выраженной формой НГЭ выявлено, что у 78,5% (11) женщин беременности, большая часть которых закончилась родами, наступали в возрасте до 25 лет.

Количество неразвивающихся беременностей было одинаковым у пациенток I и II групп: 3 (12%) и 2 (5,2%) соответственно, тогда как в III клинической группе они отсутствовали. У пациенток с I-II стадией частота самопроизвольных абортов составила 4% (1) случаев, при III –IV стадии заболевания – 5,2% (2) женщин, тогда как в III группе, у 5 пациенток (20%), что выше по сравнению с пациентками I и II группы ( $p < 0,07$ ) (Таблица 10).

**Таблица 10 - Характеристика репродуктивной функции**

Исходы предыдущих беременностей	Клинические группы					
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Искусственный аборт	4	16	2	5,2	3	12
Самопроизвольный аборт	1*	4	2**	5,2	5	20
Неразвивающаяся беременность	3	12	2	5,2	0	0
Внематочная беременность	0	0	1	2,6	0	0
Роды в срок	2***	8	10**	26,3	1	4
Кесарево сечение	0	0	1	2,6	3	12

\*статистически значимое отличие показателей I группы от III ( $p < 0,05$ ); \*\* статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p < 0,02$ ); \*\*\* статистически значимое отличие показателей I группы от II ( $p < 0,04$ )

## Перенесенные заболевания

Заболевания, перенесенные пациентками, разделены на гинекологические и экстрагенитальные для оценки их структуры.

### Перенесенные гинекологические заболевания у обследуемых пациенток .

Структура гинекологических заболеваний у пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом представлена в таблице 11.

**Таблица 11 - Гинекологические заболевания**

Нозология	Клинические группы					
	I группа (n=25)		II группа (n=38)		III группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Инфекции, передаваемые половым путем	10	40	7	18,4	3	12
Бесплодие	24	96	24	63,1	20	80
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)	15	60	22**	58	14	56
Гипофункция яичников	2	8	0	0	6 <sup>■</sup>	24
Дисплазии шейки матки	6	24	10	26,3	6	14
Фоновые заболевания шейки матки	3	12	5	25	0	0

\* статистически значимое отличие показателей I группы от III ( $p < 0,05$ ); \*\* статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p < 0,05$ ); \*\*\* статистически значимое отличие показателей I группы от II ( $p < 0,005$ ); <sup>■</sup> статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p < 0,001$ )

У пациенток с НГЭ I-II стадиями (I группа) инфекции передаваемые половым путем имели место у 40% (10), хронические воспалительные процессы - у 60% (15) больных, тогда как во II группе ИППП были обнаружены у 18,4% (7), а воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – у 58% (22) женщин, что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При этом гипофункция яичников развилась у 8% (2) пациенток с минимальными проявлениями заболевания. Среди пациенток контрольной группы ИППП

перенесли у 12% (3) пациенток, ВЗОМТ – у 56% (14) больных. При этом гипофункция яичников развилась у 24% (6) женщин, что статистически значимо выше относительно пациенток II группы, где такая патология не выявлена 0% (0) ( $p < 0,001$ ). Фоновые заболевания шейки матки были выявлены у 12% (3) больных с НГЭ I-II стадиями, у 20% (5) пациенток с НГЭ III-IV стадиями, тогда как дисплазия шейки матки обнаружена у 24% (6) пациентки I группы и у 26,3% (10) пациентов II группы.

У пациенток контрольной группы фоновая патология шейки матки не обнаружена, а дисплазии шейки матки – 14% (6) женщин. Принимая во внимание вышесказанное, можно говорить о том что, перенесенные в анамнезе ИППП и ВЗОМТ у пациенток с НГЭ являются неблагоприятным фоном, способствующим развитию заболевания.

В структуре перенесенных пациентками инфекционных заболеваний, на фоне выявленных ИППП (Таблица 12), имел место часто диагностируемый хламидиоз в I группе у 36% (9), что статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой контроля – 8% (2), во II группе выявлен у 16% (6) пациенток; трихомониаз в прошлом перенесли 4% (1) пациенток I и III групп и у 2,6% (1) женщин II группы. Дисбиоз имел место у 16% (4) пациенток с I-II и 2,6% (1) женщин с III-IV стадиями НГЭ, тогда как в контрольной группе только у 2 (8%) больных; уреа- и микоплазмоз в анамнезе был у 32% (8) пациенток с минимальными формами заболевания и у 13% (5) женщин с выраженными формами НГЭ, тогда как в III группе данные заболевания выявлены у 28% (7) пациенток.

Воспалительные заболевания органов малого таза ранее перенесли 37% (58,7) пациенток с НГЭ. ИППП были обнаружены у 26,9% (17) больных с НГЭ. После проведенного лечения получены отрицательные контроли излеченности. Столь высокий уровень перенесенных заболеваний и ИППП, может являться подтверждением роли воспалительного процесса в патогенезе НГЭ.

**Таблица 12 - Перенесенные заболевания, обусловленные ВЗОМТ и ИППП у больных с НГЭ**

Характер заболевания и частота ИППП	Женщины с I- II стадиями НГЭ (n=25)		Женщины с III- IV стадиями НГЭ (n=38)		Контрольная группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>ВЗОМТ</b>	<b>15</b>	<b>60</b>	<b>22**</b>	<b>58</b>	<b>14</b>	<b>56</b>
Дисбиоз	4	16	1	2,6	2	8
Уреаплазмоз	7	28	4	10,5	6	24
Микоплазмоз	1	4	1	2,6	1	4
<b>ИППП</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>7</b>	<b>18,4</b>	<b>3</b>	<b>12</b>
Хламидийная инфекция	9*	36	6	15,7	2	8
Трихомониаз	1	4	1	2,6	1	4

\*статистически значимое отличие показателей I группы от III (p <0,01); \*\* статистически значимое отличие показателей II группы от III (p <0,005); \*\*\* статистически значимое отличие показателей I группы от II (p <0,005)

Многие авторы указывают на роль воспалительного процесса в этиопатогенезе эндометриоза (Адамян Л.В. с соавт., 2006; Giudice L. et al., 2010; Логинова О.Н., Сонова М.М., 2011; Kobayashi H. et al., 2013).

Лапаротомия в анамнезе была у 13,1% (5) женщин II клинической группы и у 16%(4) больных I и III групп (Таблица 13). При III-IV стадии в 13,1% (5) случаев – выполнена лапароскопия, в том числе у 7,9% (3) женщин была проведена цистэктомия, а у 2,6% (1) пациенток в равных долях выполнена резекция яичников, тубэктомия, пластика маточных труб, каутеризация яичников и консервативная миомэктомия. При I-II стадии НГЭ у 16% (4) пациенток в анамнезе выполнена лапароскопия, что статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p<0,03), где такая операция не выполнялась. При минимальных формах заболевания (I-II стадия НГЭ) у 4% (1) женщин в равных долях выполнены: резекция яичника, пластика маточных труб, цистэктомия и каутеризация яичников.

Таблица 13 - Структура хирургических операций у обследуемых пациенток

Хирургические операции	Клинические группы					
	Женщины с I-II стадиями НГЭ (n=25)		Женщины с III-IV стадиями НГЭ (n=38)		Контрольная группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лапаротомия	4	16	5	13,1	4	16
Лапароскопия	4*	16	5	13,1	0	0
Тубэктомия	0	0	1	2,6	0	0
Овариоэктомия	0	0	0	0	0	0
Резекция яичника	1	4	1	2,6	0	0
Пластика маточных труб	1	4	1	2,6	0	0
Туботомия	0	0	1	0	0	0
Цистэктомия	1	4	3	7,9	1	4
Консервативная миомэктомия	0	0	1	2,6	1	4
Каутеризация яичников	1	4	1	2,6	0	0

\* статистически значимое отличие показателей I группы от III ( $p < 0,03$ ); \*\* - статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p < 0,05$ ); \*\*\* - статистически значимое отличие показателей I группы от II ( $p < 0,05$ )

В группе пациенток без эндометриоза лапаротомия выполнена у 16% (4) пациенток, при этом у 4% (1) женщин проводилась цистэктомия яичников и консервативная миомэктомия, а лапароскопия у пациенток данной группы не проводилась. Ранее перенесенные операции на придатках и яичниках, у пациенток с тяжелыми стадиями НГЭ, могут быть тем неблагоприятным фоном, который способствует формированию НГЭ.

Таким образом, все вышесказанное, указывает на высокий уровень факторов, отягощающих гинекологический анамнез пациенток с НГЭ по сравнению с женщинами из группы контроля.

### Соматические заболевания

В клинических группах пациенток с НГЭ, заболевания мочевыделительной системы были в анамнезе 7,9% (5) женщин, при этом 16% (4) больных I группы, что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,03$ ). Заболевания желудочно-кишечного тракта имеют 12,6% (8) женщин с эндометриозом, при этом 16% (4) больных I и 10,5% (4) II группы. Хронический тонзиллит отмечен у 8% (3) больных II группы и у 4% (1) контрольной группы. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 10,5% (4) пациенток II группы и у одинакового процента женщин I и III группы 4% (1). Эндокринопатии выявлены у 28% (7) пациенток I и III групп, что значимо ( $p < 0,05$ ) выше при сравнении со II группой 2,6% (1).

Структура экстрагенитальных заболеваний у наблюдаемых пациенток представлена в таблице 14.

**Таблица 14 - Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин с НГЭ и контрольной группы**

Нозология	Клинические группы					
	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=38)		3-я группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1	4	4	10,5	1	4
Заболевания мочевыделительной системы	4*	16	1	2,6	0	0
Хронические заболевания ЖКТ	4	16	4	10,5	2	8
Эндокринопатии	7***	28	1**	2,6	7	28
Хрон. Тонзиллит	0	0	3	7,9	1	4

Примечание: \* статистически значимое отличие показателей I группы от III ( $p < 0,03$ ); \*\* статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p < 0,05$ ); \*\*\* статистически значимое отличие показателей I группы от II ( $p < 0,05$ )

Патология щитовидной железы выявлена у 8% (2) пациенток I и III групп.



Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) была обнаружена у 8% (2) больных с I-II стадиями НГЭ и у 4% (1) пациенток контрольной группы. Гиперпролактинемия в стадии компенсации была выявлена у 8% (2) пациенток I группы и у 16% (4) больных III группы. Синдром гиперандрогении в стадии компенсации выявлен у 8% (4) пациенток контрольной группы, что статистически значимо выше ( $p<0,01$ ) по сравнению со II группой. Гипофункция яичников имела место у 24% (6) больных контрольной группы, что значимо выше относительно пациенток с I-II 8% (2) и III – IV 0% (0) стадиями НГЭ ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$  соответственно) (Таблица 15).

**Таблица 15 - Структура эндокринно-обменных нарушений у пациенток клинических групп**

Нозология	Клинические группы					
	Женщины 1-й группы (n=25)		Женщины 2-й группы (n=38)		Контрольная группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология щитовидной железы	2	8	0	0	2	8
ВДКН, в стадии компенсации (Врожденная дисфункция коры надпочечников)	2	8	0	0	1	4
Гиперпролактинемия, в стадии компенсации	2	8	0	0	4	16
Синдром гиперандрогении, в стадии компенсации	2	8	1**	2,6	4	8
Гипофункция яичников	2*	8	0	0	6 <sup>■</sup>	24

Примечание: \* - статистически значимое отличие показателей I группы от III ( $p<0,01$ ); \*\* - статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p<0,01$ ); \*\*\* - статистически значимое отличие показателей I группы от II ( $p<0,005$ ); <sup>■</sup> - статистически значимое отличие показателей II группы от III ( $p<0,001$ );

На основании представленных данных можно сделать вывод, что частота встречаемости и структура указанных нозологий у женщин при начальных формах НГЭ и в группе контроля в нашем исследовании были примерно

одинаковыми. Возможно, пациентки II группы недостаточно обследованы, учитывая наличие тяжелой стадии эндометриоза, им в первую очередь было рекомендовано оперативное лечение.

### Особенности клинического течения настоящего заболевания

Период от начала клинических проявлений до верификации диагноза у обследуемых пациенток составил от 2 месяцев до 6 лет.

При общеклиническом обследовании пациенток особое внимание было уделено жалобам пациенток и данным анамнеза в сравниваемых группах. У обследуемых женщин, чаще всего, одновременно выявлялись 2-3 жалобы (Таблица 16).

**Таблица 16 - Частота клинических проявлений НГЭ**

Жалобы	Клинические группы					
	Женщины 1-й группы (n=25)		Женщины 2-й группы (n=38)		Всего у пациенток с НГЭ (n=63)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бесплодие	24	96	24	63,1	48	52,1
Тазовая боль	1***	4	21	55,2	22	34,9
Альгдисменорея	1 <sup>■</sup>	4	11	28,9	12	19
Меноррагия	3	12	4	10,5	7	11,1
Диспареуния	0	0	9	23,6	9	23,6
Скудные кровянистые выделения до и после менструации	1***	4	8	21	9	14,2

Примечание: \* - статистически значимое отличие показателей I группы от III (p <0,005); \*\* - статистически значимое отличие показателей II группы от III (p <0,005); \*\*\* - статистически значимое отличие показателей I группы от II (p <0,05); <sup>■</sup> - статистически значимое отличие показателей I группы от II (p <0,04)

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

Для оценки интенсивности болевого синдрома нами использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), согласно которой большинство пациенток характеризовали свой болевой синдром от 5 до 9 баллов. Жалобы на болезненные менструации предъявляли 19% (12) пациенток с НГЭ, при этом 28,9% (11) женщин с выраженными формами заболевания, что значимо выше относительно пациенток с минимальными проявлениями эндометриоза 4% (1) ( $p<0,04$ ). Обильные менструации имели место у 11,1% (7) больных с НГЭ, а диспареуния имела место у 23,6% (9) пациенток только II группы (Таблица 16).

Следует отметить, что межменструальные мажущие выделения из половых путей отмечались у 4% (1) пациенток I группы и 21% (8) женщин II группы, что статистически значимо выше ( $p<0,05$ ).

В ходе выполнения лапароскопии нами обнаружено, что объем перитонеальной жидкости у пациенток с НГЭ составил  $45,2\pm 0,4$  мл, у пациенток контрольной группы -  $15\pm 0,3$  мл, что статистически значимо ниже ( $p<0,05$ ).

В нашем исследовании наиболее высокими оказались частота поражения крестцово-маточных связок (77,7%) и прямокишечно-маточного пространства (69,8%). Также выявлен высокий процент эндометриоидных кист яичников (53,97), что может говорить о несвоевременности диагностики НГЭ (Таблица 17).

На брюшине малого таза эндометриоидные очаги были обнаружены в 77,7% случаев на крестцово-маточных связках, в 69,8% случаев в прямокишечно-маточном углублении, тогда как в пузырно-маточном пространстве очаги эндометриоза выявлены только в 31,7% случаев. На широкой связке матки эндометриоидные очаги обнаруживались реже всего - 4,7% случаев.

**Таблица 17 - Частота различных локализаций эндометриoidных поражений (%)**

<b>Локализация</b>	<b>Процентное выражение патологического процесса</b>
<b>Яичники</b>	
Поверхностные очаги	28,7
Глубокие (эндометриомы)	53,97
<b>Брюшина</b>	
Крестцово-маточные связки	77,7
Яичниковые ямки	49,2
Пузырно-маточное углубление	31,7
Прямокишечно-маточное углубление	69,8
Широкая связка матки	4,7
Маточные трубы	3,17
Кишечник	6,34

Миома матки выявлена у 12% (3) пациенток с НГЭ I-II стадиями и у 13,1% (5) женщин с НГЭ III-IV стадиями. У пациенток контрольной группы миома матки не выявлена. А аденомиоз был выявлен у 18,42%(7) пациенток II и лишь у 4%(1) женщин I клинических групп. При этом гиперпластический процесс эндометрия выявлен у 76% (19) пациенток с минимальными проявлениями заболевания и у 78,9% (30,9) больных с выраженными формами НГЭ группы, тогда как в контрольной группе эта патология выявлена у 40% (10) женщин, что статистически значимо ниже по сравнению с пациентками с НГЭ ( $p < 0,05$ ) (Таблица 18).

**Таблица 18 - Сочетание миомы матки, аденомиоза и гиперпластического процесса эндометрия у пациенток с НГЭ, обнаруженные при проведении лапароскопии и гистероскопии**

Нозология	Стадии НГЭ			
	Женщины с I-II стадиями НГЭ (n=25)		Женщины с III-IV стадиями НГЭ (n=38)	
	Абс.	%	Абс.	%
Миома матки	3	12	5	13,1
Аденомиоз	1	4	7	18,42
Гиперпластический процесс эндометрия	19*	76	30**	78,9

Примечание: \* - статистическая значимость отличий показателей I группы от III (  $p < 0,005$ ); \*\* - статистическая значимость отличий показателей II группы от III (  $p < 0,005$ ); \*\*\* - статистическая значимость отличий I группы от II (  $p < 0,005$ )

Имеет место наличие значительного спаечного процесса у 44%(11) пациенток с I-II стадией НГЭ и у 89,4% (34) женщин с III-IV стадией НГЭ, тогда как в контрольной группе спаечный процесс отсутствовал, что статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ). Данные относительно стадий спаечного процесса представлены в таблице 19.

**Таблица 19 – Характер спаечного процесса у пациенток с НГЭ**

Спаечный процесс (степень)	Стадии НГЭ			
	Женщины с I-II стадией НГЭ (n=25)		Женщины с III-IV стадией НГЭ (n=38)	
	Абс.	%	Абс.	%
I	6	24	3	7,9
II	3	12	10	26,3
III	1	4	17	44,7
IV	1	4	4	10,5

Обращает на себя внимание наличие выраженного спаечного процесса даже при минимальной стадии НГЭ.

Для верификации диагноза выполнено 12 (19%) биопсий яичников, у 63

(100%) больных проведена электрокоагуляция очагов эндометриоза, у 36 (57,1%) пациенток - удаление кист яичников (размеры кист составили от 3 до 10 см в диаметре) (Таблица 20).

**Таблица 20 - Виды и удельный вес хирургических пособий при эндоскопических вмешательствах (абс., %)**

Вид хирургического пособия	Стадия НГЭ				Всего (n=63)	
	I-II стадия (n=25)		III-IV стадия (n=38)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Коагуляция очагов Э.	25	100	38	100	63	100
Энуклеация кист яичников	1	4	35	92	36	57,1
Биопсия яичников	5	20	7	18,4	12	19

Для исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия 21 пациентке контрольной группы была выполнена диагностическая лапароскопия, 3 – лапароскопически ассистируемая неовагинопластика по Brucker/Wallweiner и 1 пациентке, имеющей троих детей, выполнена стерилизация, посредством пересечения маточных труб, после подписания информированного согласия.

При оценке времени года, в котором чаще всего был обнаружен НГЭ, установлено, что примерно у равного количества пациенток диагноз подтвержден осенью - 34,9% (22) женщин и зимой - у 31,7% (20) больных, при этом лишь у 14,2% (9) обследованных – летом этот показатель оказался значимо ниже ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$  соответственно) (Таблица 21).

**Таблица 21 - Сезонность подтверждения диагноза НГЭ у наблюдаемых пациенток с I-II и III-IV стадиями НГЭ**

Сезон	Стадия НГЭ				Всего (n=63)	
	I-II стадия (n=25)		III-IV стадия (n=38)			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Осень	11	44	11	28,9	22**	34,9
Зима	9	36	11	28,9	20*	31,7
Весна	3	19	9	23,7	12	19
Лето	2	8	7	18,4	9	14,2

Примечание: \* - статистическая значимость отличий сравниваемого показателя между сезоном «лето» и «зима»; \*\* - статистическая значимость отличий сравниваемого показателя между сезоном «лето» и «осень»

Учитывая, что секреция мелатонина в большей степени происходит в темное время суток, для определения длительности светового дня конкретной пациентки, решено определить ее хронотип. С этой целью женщинам, включенным в исследование, предложен тест Остберга (Таблица 22).

**Таблица 22 – Распределение пациенток по хронотипам**

Группа	Хронотипы		
	Жаворонки (%)	Аритмики (%)	Совы (%)
<b>I групп</b> ( I-II ст. НГЭ)	14	62	24
<b>II группа</b> (III-IVст. НГЭ)	8,5	73,5	18
<b>III группа</b> Контроль	30	60	10

По его результатам нами обнаружено, что в группах пациенток с НГЭ вне зависимости от стадии заболевания преобладают «аритмики» (62, 73,5, 60% соответственно). По-видимому, это обусловлено социальным ритмом – распорядок дня, рабочий режим, дисциплина. В то же время наибольшее количество «сов» (24%) нами выявлено при I-II стадии НГЭ в I клинической

группе, тогда как значительное количество «жаворонков» (30%) обнаружено в II клинической группе у женщин без эндометриоза.

Резюмируя клинические данные, полученные в результате сбора анамнеза и использования объективных методов обследования, можно заключить, что у женщин с НГЭ имели место заболевания в широком диапазоне. Прежде всего следует отметить ВЗОМТ, причем у пациенток с I-II стадией НГЭ они выявлены в 60%, а при III-IV стадии – в 58% случаев. Гиперпластический процесс эндометрия у первых был в 76%, а у вторых – в 78,9%. Наряду с этим диагностирован спаечный процесс в брюшной полости (основной клинический признак НГЭ) у пациенток при I-II стадии НГЭ в 44%, а при III-IV стадии – в 89,4%. Из воспалительных заболеваний следует отметить хроническое воспаление мочевыводящих путей, причем у женщин с I-II стадией оно выявлено в 16% случаев, что в 1,6 раз чаще, чем при III-IV стадии (2,6%). При этом обращает на себя внимание наличие у данных пациенток большого числа ИППП при I-II стадии у 40% больных, при III-IV стадии только у 18%. В нозологическом спектре как у первых, так и вторых преобладали хламидии (36% и 15% соответственно), на втором месте по уровню выявления была уреоплазма (относящаяся к условнопатогенным микроорганизмам), в 28% при I-II стадии НГЭ и 10,5% - при III-IV стадии. Представленные анамнез и объективные данные у обследованных женщин реализовались в самый главный клинический признак НГЭ – бесплодие, сопровождавшее 90% пациенток с I-II стадией и 63% - III-IV стадии.

Для реализации поставленных задач в нашем исследовании на первом этапе проведен анализ полученных биохимических результатов у больных с I-II стадиями НГЭ и сопоставление их с соответствующими данными у женщин в контрольной группе. На втором этапе – проведена интерпретация данных, полученных в результате исследования у пациенток с III-IV стадией заболевания. При этом перед нами была задача поиска возможного маркера, отражающего метаболические нарушения и их роль в формировании данного заболевания при минимальной и выраженной степени поражения.



### 3.2. Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациенток с НГЭ

В таблицах 23, 24 представлены показатели изученных соединений, относящиеся к значимым клеточным регуляторам биохимических реакций.

Как известно, мелатонин является 5-метокси-N-ацетилированным производным серотонина (N-ацетил-5-метокситриптамин), основными ферментами синтеза которого являются гидроксииндол-O-метилтрансфераза и N-ацетилтрансфераза. Ранее проведенные исследования серотонинтранспортной системы (по концентрации серотонина в сыворотке венозной крови) женщин с генитальным эндометриозом показали объективно сниженные показатели запасов сывороточного серотонина (Чернышова И.В., Сандакова Е.А. и соавт., 2013).

Мелатонин участвует в синхронизации биоритмов, регуляции репродуктивной и иммунной систем, антистрессовой защите (Yu H.S., 1993).

**Таблица 23 - 6-SOMT в моче у женщин при I-II стадиях НГЭ и женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
<b>6-SOMT</b> (нг/мл)	41 [23,55 – 46,4]	45 [37,02 – 49,6]	<b>0,05</b>

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Уровень 6-SOMT в моче у пациенток с I-II стадиями НГЭ оказался сниженным на 8,9% относительно данных у пациенток контрольной группы (Рисунок 1). При этом, у больных с III-IV стадией заболевания уровень мелатонина так же был снижен относительно контроля, но значимых отличий нами при этом не получено.

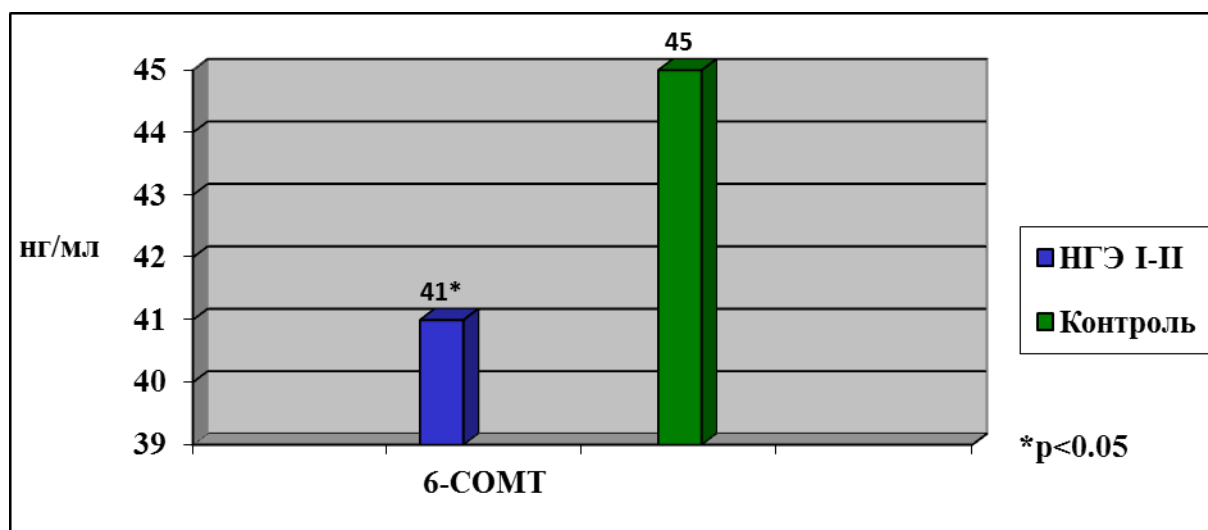


Рисунок 1 - Содержание 6-COMT в моче пациенток I и III групп.

Таблица 24 - 6-COMT в моче у женщин при III-IV стадиях НГЭ и женщин контрольной группы

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
<b>6-COMT</b> (нг/мл)	43,5 [37,44 – 50,8]	45 [37,02 – 49,6]	0,76

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

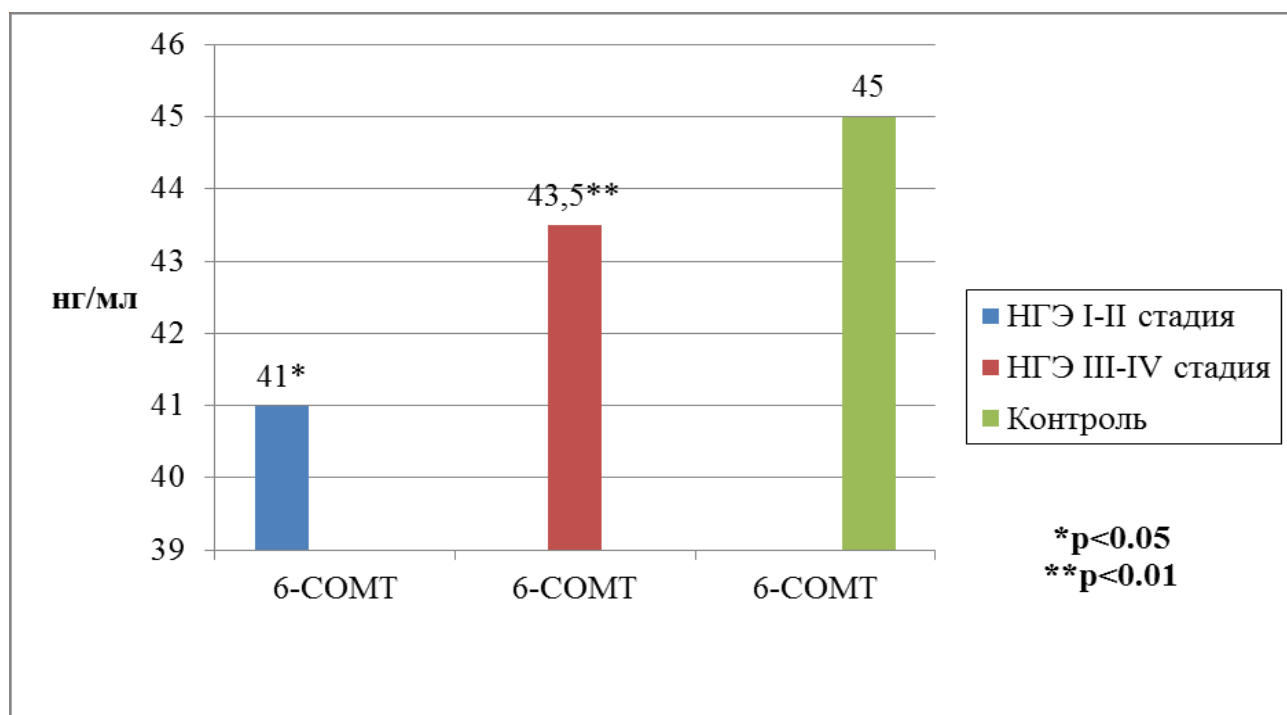
p – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание тот факт, что при сопоставлении результатов, полученных у больных с разными стадиями НГЭ (межгрупповое), имеет место достоверное отличие ( $p < 0,01$ ) этого показателя Рисунок 2. При этом самый низкий уровень мелатонина обнаружен при минимальной форме поражения (Таблица 25).

Таблица 25 - 6-COMT в моче пациенток с НГЭ и женщин контрольной группы

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

\*  $p < 0,05$  статистическая значимость отличий показателей I группы от контрольных значений; \*\*  $p < 0,01$  статистическая значимость отличий показателей между I и II группами



**Рисунок 2 - Содержание 6-COMT в моче пациенток с НГЭ и контрольной групп**

М.Guney и соавт. (2008), а также Cetinkaya N. (2015) исследовали влияние мелатонина на ткань эндометриоидных гетеротопий у крыс и показали в проспективном, плацебо-контролируемом эксперименте, что мелатонин вызывает регрессию и атрофию ткани эндометриоидных гетеротопий. Сниженные показатели мелатонина в наших клинических группах по сравнению с контролем свидетельствуют о его роли в прогрессии эндометриоза.

При этом стоит учитывать тот факт, что мелатонин является мощным антиоксидантом (Reiter R.J. et al., 2005), а сниженные его показатели отражаются на функционировании антирадикальной защиты пациенток с НГЭ. Так же, по данным исследователей из Южной Кореи, добавление МТ к культуральной среде увеличивает частоту имплантаций в программах ВРТ (Kim M.K. et al., 2013).

### **3.3. Изменение содержания ТФР-β1, эндоглина в сыворотке крови и ПЖ у пациенток с НГЭ**

Важная роль в регуляции внутриклеточного метаболизма принадлежит биологически активным полипептидам – факторам роста, стимулирующим или

ингибирующим ангиогенез, а также регулирующим клеточные митогенные эффекты. Имеется в виду ТФРβ1 (Бурлев В.А. 2008; Ермолова Н.В, 2008; 2009).

Согласно результатам исследования на системном и местном уровнях отклонений в продукции ТФРβ1 и эндоглина при I-II стадиях НГЭ нами не обнаружено (Таблица 26, 27). Физиологические уровни эндоглина как в сыворотке крови, так и в ПЖ подтверждают положение о том, что эндометриоз является опухолеподобным процессом без атипических изменений гетеротопий (Ярмолинская М.И., 2008; Bernadete Trovo de Marqui A., 2012).

**Таблица 26 - Показатели эндоглина и ТФРβ1 в сыворотке крови пациенток при I-II стадиях НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
Эндоглин (нг/мл)	7,33 [6,76 – 8,09]	7,22 [6,48 – 7,69]	0,594
ТФРβ1 (пг/мл)	12768 [10480 - 26750]	10416 [6304 - 14040]	0,594

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

p – статистическая значимость отличий показателей по сравнению с контрольной группой.

ТФРβ1 ингибирует пролиферацию и индуцирует дифференциацию большинства типов изученных на сегодняшний день клеток. Биологическое действие ТФРβ1 реализуется посредством двух типов рецепторов – ТФРβ1RI (беталгин) и ТФРβ1RII (эндоглина). Преждевременная экспрессия или гиперэкспрессия рецепторов на мембране гранулезных клеток оказывает на них негативное влияние (Shyamal K. et al., 1998). Матриксаная металлопротеиназа-9 контролирует доступность фактора роста и, отщепляя декорин, освобождает ТФРβ. Для его действия необходим рецептор, который является общим для данного фактора роста и эпидермального фактора роста (ЭФР).

**Таблица 27 - Показатели эндоглина и ТФРβ1 в перитонеальной жидкости при I-II стадиях НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
Эндоглин (нг/мл)	3,42 [2,79 – 4,92]	1,75 [1,51 – 3,11]	0,064
ТФРβ1 (пг/мл)	1371 [1216 - 1602]	1458 [1202 – 4803]	0,390

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Переход клетки из состояния покоя (G0) в фазу G1 (интервал между окончанием митоза и началом S фазы), осуществляется ТФРβ1, который ингибирует эту фазу. ТФРβ1 – фактор, замедляющий пролиферацию.

Что касается метаболических особенностей ТФРβ1, то он ингибирует активность NO-синтазы и активирует аргиназу (Бабушкина А.В., 2009). При этом тестостерон обуславливает рост концентрации рецепторов ТФРβ, в частности, эндоглина, являющимся одним из рецепторов ТФРβ1, обладающий антиангиогенным эффектом, а так же играет важную роль в развитии сосудов и в процессах сосудистого ремоделирования.

Современными исследованиями доказано, что воспаление – яркий признак эндометриоидных образований, вызывая локальные и системные последствия (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2011). Локальная воспалительная реакция способствует повышенному образованию ТФРβ1 (Душкин М.И. и соавт., 2007; Ермолова Н.В., 2009).

У пациенток с III-IV стадией НГЭ при определении в сыворотке крови и ПЖ эндоглина и ТФРβ1, выявлено, что статистически значимые изменения касаются лишь ТФРβ1, определенного нами в перитонеальной жидкости. Содержание его в ПЖ при III-IVстадии НГЭ оказалось в 1,7 раз выше ( $p < 0,011$ ), чем в группе контроля (Таблица 28, 29).

**Таблица 28 - Показатели эндоглина и ТФРβ1 в сыворотке крови пациенток с III-IV стадиями НГЭ и женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
Эндоглин (нг/мл)	7,88 [6,89 – 8,50]	7,22 [6,48 – 7,69]	0,093
ТФРβ1 (пг/мл)	10964 [7577 - 14960]	10416 [6304 - 14040]	0,715

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

p – статистическая значимость показателей по сравнению с контрольной группой.

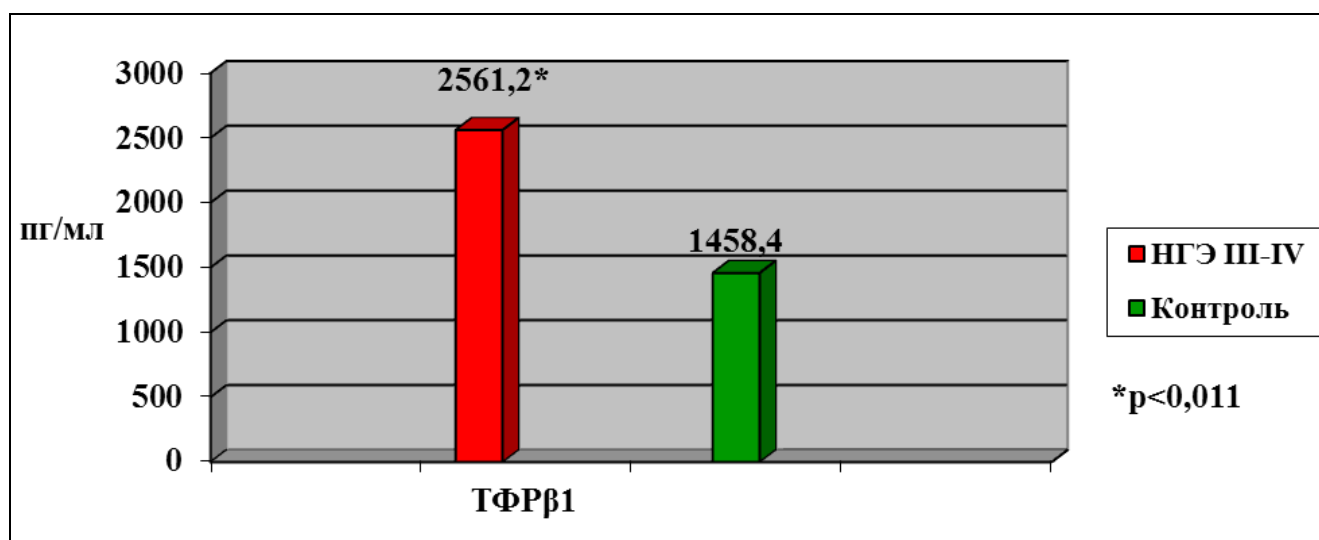
Прирост содержания ТФРβ1 показателя относительно контроля составил 75,6%. Рисунок 3.

**Таблица 29 - Показатели эндоглина и ТФРβ1 в ПЖ больных с III-IV стадиями НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
Эндоглин (нг/мл)	3,53 [2,67 – 3,89]	1,75 [1,51 – 3,11]	0,080
ТФРβ1(пг/мл)	2561,2* [2345 - 4879]	1458,4 [1202 – 4803]	<b>0,011</b>

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

p – статистическая значимость показателей по сравнению с контрольной группой.



**Рисунок 3 - Содержание ТФР β1 в ПЖ пациенток II и III групп**

Как указывалось ранее, ТФРβ1 определяет направленность метаболических процессов при НГЭ, характеризующихся синтезом пролина – источника

склерозирования тканей. Он активизирует аргиназу (Lubos E. et al., 2009), которая способствует повышению синтеза из L-аргинина через орнитинаминотрансферазу пролина, который является субстратом для синтеза коллагена в тканях (Бабушкина А.В., 2009). Это положение подтверждается данными и В. Ripps и соавт. (1991), которые показали, что 96% гетеротопий, связанных с локальной болью, являются фиброзными. В то же время у пациенток с эндометриозом было продемонстрировано вероятное участие молекулы клеточной адгезии (L1CAM) в патогенезе заболевания за счёт стимуляции роста нервных окончаний, что также приводит к усилению болевого синдрома (Finas D. et al., 2008).

#### **3.4. Нарушение продукции метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ), активности NO-синтазы и аргиназы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных с НГЭ**

Оксид азота играет роль универсального регулятора многих биологических функций, имеющих как протекторный, так и повреждающий характер. Так, являясь важным регулятором сосудистого тонуса, обеспечения иммунных реакций, нейрональной передачи и антиоксидантной защиты, при определенных условиях оксид азота может выступать и в роли свободного радикала, оказывающего выраженный деструктивный эффект (Степанов Ю.М. и соавт., 2004; Бабушкина А.В., 2009; Gupta S., 2006).

При определении в сыворотке крови метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) и активности NO-синтазы, значимых отличий при I-II стадии НГЭ от контрольных данных выявлено не было (Таблица 30). Это свидетельствует о наличии, по-видимому, определенного уровня компенсаторных реакций и прежде всего за счет клеточного апоптоза у пациенток данной клинической группы.

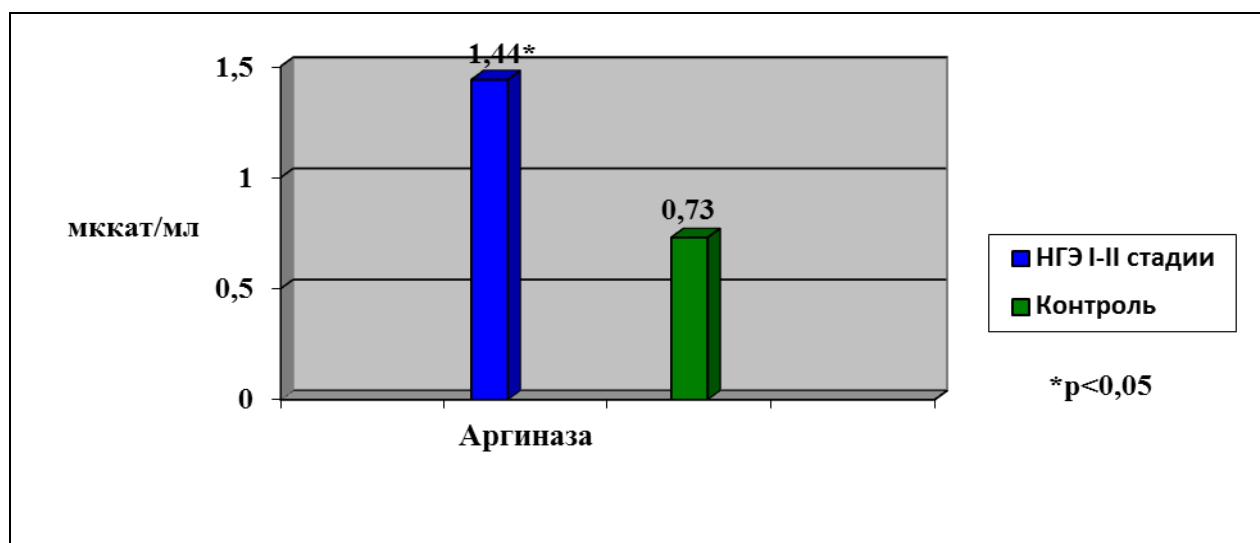
**Таблица 30 - Показатели метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>), активности NO-синтазы и аргиназы в сыворотке крови пациенток при I-II стадиях НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
<b>NO</b> (мкмоль/л)	31 [15,664 – 41,761]	19 [1,073- 33,838]	0,735
<b>NOS</b> (мкмоль/л)	39 [8,492- 48,418]	47,68 [32,599 – 55,617]	0,430
<b>Аргиназа</b> (мккат/мл)	1,44* [1,278 – 1,600]	0,73 [0,683 – 0,775]	<b>p&lt;0,05</b>

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

В тоже время как видно из таблицы 30, активность аргиназы в сыворотке крови пациенток с НГЭ I-II стадии оказалось в 2 раз выше по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Прирост этого показателя относительно контроля составил 97,3%. Рисунок 4.



**Рисунок 4 - Активность аргиназы в сыворотке крови пациенток I и III групп**

Активность аргиназы в ПЖ у пациенток 1 клинической группы также была в 1,4 раз выше по сравнению с данными контрольной группы (p<0,003) (Таблица 31). Увеличение этого показателя составило 43,5% относительно контроля (Рисунок 5).



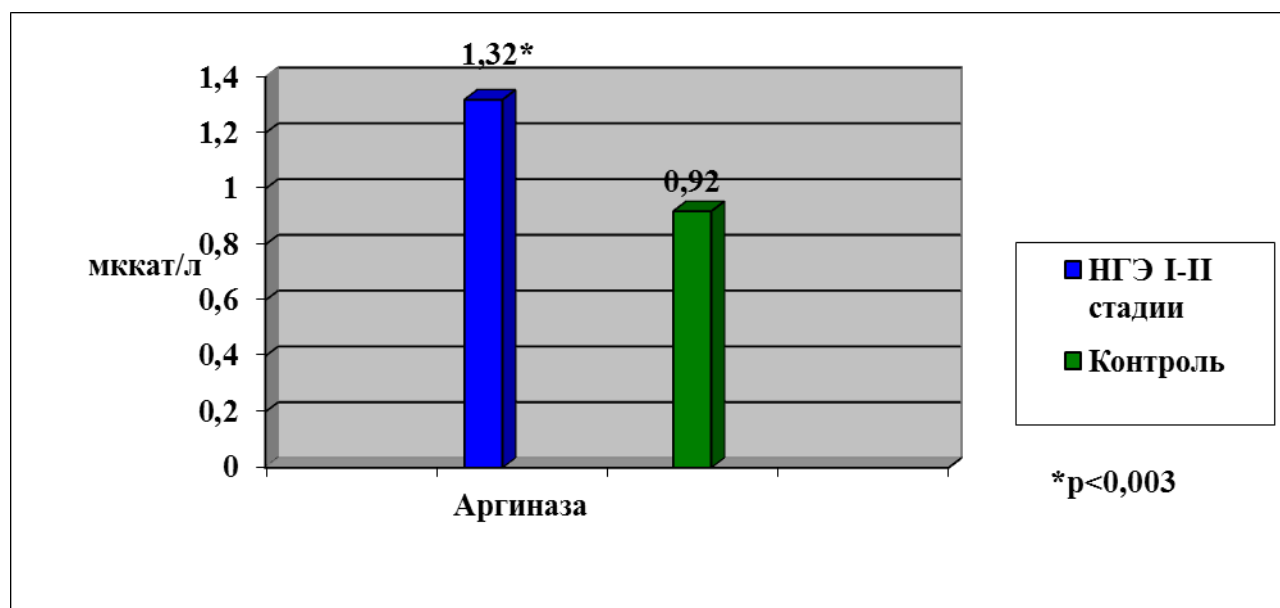
**Таблица 31 - Показатели метаболитов оксида азота( $\text{NO}_x$ ), активности NO-синтазы и аргиназы в ПЖ пациенток с I-II стадиями НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
<b>NO</b> (мкмоль/л)	25 [8 – 30,9]	24 [6,99- 39,42]	0,840
<b>NOS</b> (мкмоль/л)	31,4 [6,12- 38,89]	28,4 [21,66 – 52,87]	0,614
<b>Аргиназа*</b> (мккат/л)	1,32 [1,22 – 1,69]	0,92 [0,77 – 1,19]	<b>p&lt;0,003</b>

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Ранее исследования, проведенные в ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ показали, что уровень аргинина в сыворотке крови пациенток значительно снижен, особенно при I-II стадии НГЭ (Ширинг А.В. и соавт., 2012). Доступность L- аргинина в качестве субстрата для синтазы оксида азота может быть снижена вследствие повышения активности аргиназы, утилизирующей L-аргинин для синтеза мочевины и орнитина и таким образом конкурирующей с NO-синтазой за доступность субстрата.



**Рисунок 5 - Активность аргиназы в ПЖ пациенток I и III групп**

Известно, что эффекты оксида азота в значительной мере дозозависимы, и при определенных условиях переходят из протективных в повреждающие. В условиях дефицита L-аргинаина NOS может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, которые способны оказывать токсическое действие при ишемии (Степанов Ю.М. и соавт., 2004; Gupta S., 2006).

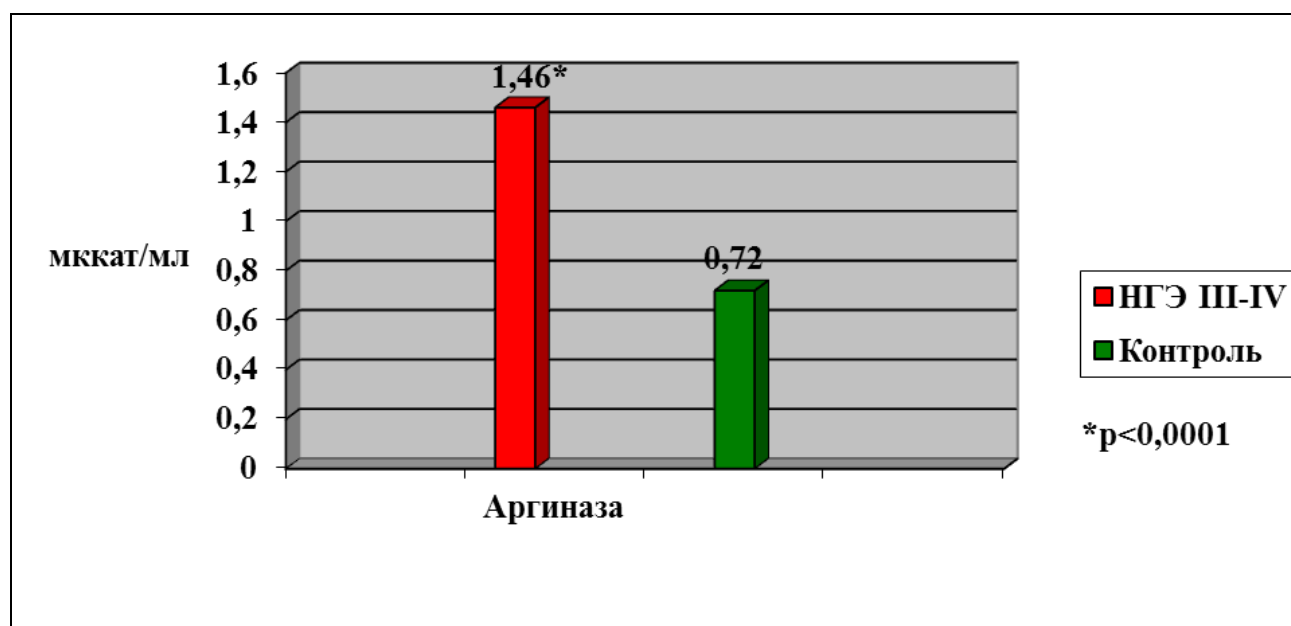
Активность аргиназы в сыворотке крови у пациенток с III-IV стадией НГЭ была увеличена практически в 2 раза ( $p < 0,0001$ ) (Таблица 32). Прирост данного показателя составил 102% (Рисунок 6).

**Таблица 32 - Показатели метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ), активности NO-синтазы и аргиназы в сыворотке крови у пациенток с III-IV стадиями НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
NO (мкмоль/л)	32 [8 – 52,6]	19 [0,89- 34,5]	0,172
NOS (мкмоль/л)	49,9 [36,5- 56,85]	47,68 [30,4 – 56,61]	1,00
Аргиназа (мккат/мл)	1,46 [1,3 – 1,57]	0,72 [0,68 – 0,77]	<b>0,0001</b>

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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



**Рисунок 6 - Активность аргиназы в сыворотке крови пациенток II и III групп**

В развитии и прогрессировании связанных с гипоксией патологий ключевыми моментами являются активность эндотелиальной NO-синтазы и биодоступность субстратов или кофакторов (Бабушкина А.В., 2009; Gupta S., 2006; Marroni A. et al., 2005; Rogers P.A. et al., 2013). Эндогенным ингибитором NO-синтазы является асимметричный диметиларгинин (ADMA), также нарушающий образование NO. Имеются данные о повышенной секреции ADMA у больных с эндометриозом (Бабушкина А.В., 2009; Kinugasa S. et al., 2011; Cayci T. et al., 2011).

Что касается изученных уровней метаболитов оксида азота и активности NO-синтазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, а также аргиназы в перитонеальной жидкости, то изменений в их содержании при III-IV стадии НГЭ нами относительно контрольных данных не обнаружено, т.е. они находятся на уровне физиологических значений (Таблица 33).

**Таблица 33 - Показатели метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>), активности NO-синтазы и аргиназы в ПЖ у больных с III-IV стадиями НГЭ и у женщин контрольной группы**

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
NO (мкмоль/л)	24,6 [22,27 – 39,47]	24 [6,99- 39,42]	0,363
NOS (мкмоль/л)	35,6 [30,99- 47,42]	28,4 [21,66 – 52,87]	0,118
Аргиназа (мккат/л)	0,83 [0,66 – 1,12]	0,92 [0,77 – 1,19]	0,496

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Существуют единичные сообщения о повышенной экспрессии NO-синтазы в эндометриоидных гетеротопиях, что может быть объяснено наличием функционально дефектной формы фермента либо вторичным характером данного процесса (Marroni A. et al., 2005; Cayci T. et al., 2011; Kinugasa S. et al., 2011; Rogers P.A. et al., 2013).

Роль аргиназы в развитии компенсаторных реакций при эндометриозе заключается в нарушении роста кровеносных сосудов, обуславливающих

развитие гетеротопий. Высокая активность аргиназы изменяет соединительнотканые элементы сосудов, вызывая их фиброз (склероз), в результате чего снижается кровоснабжение гетеротопий. Повышение активности аргиназы на системном уровне, а на местном только при I-II стадиях процесса, свидетельствует о наличии компенсаторных возможностей организма у женщин с НГЭ в начале патологического процесса.

### **3.5. Активность ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с НГЭ**

Мелатонин является мощным активатором антиоксидантной системы. Антиоксидантная защита человеческого организма имеет две линии – внешнюю (вторичную) и внутреннюю. Витамины-антиоксиданты составляют внешнюю линию и действуют или во внутриклеточной и межклеточной жидкости (витамин С) или в клеточных оболочках (жирорастворимые витамины Е и А). Первую линию защиты, которая работает внутри каждой клетки, составляют антиоксидантные ферменты, главными из которых являются супероксиддисмутаза и каталаза.

Каталаза относится к ферментам клеточных оксидоредуктаз, являясь хромопротеидом. Это один из основных ферментов, разрушающих активные формы кислорода, является первичным антиоксидантом системы защиты. Это ко-фактор железо-порфириновых комплексов.

В сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ, статистически значимо повышена активность каталазы по сравнению с контрольными значениями ( $p < 0,014$ ) (Таблица 34). Увеличение этого показателя составило 4% по отношению к контролю (Рисунок 7). При этом активность СОД достоверно не изменилась и оставалась на физиологическом уровне.

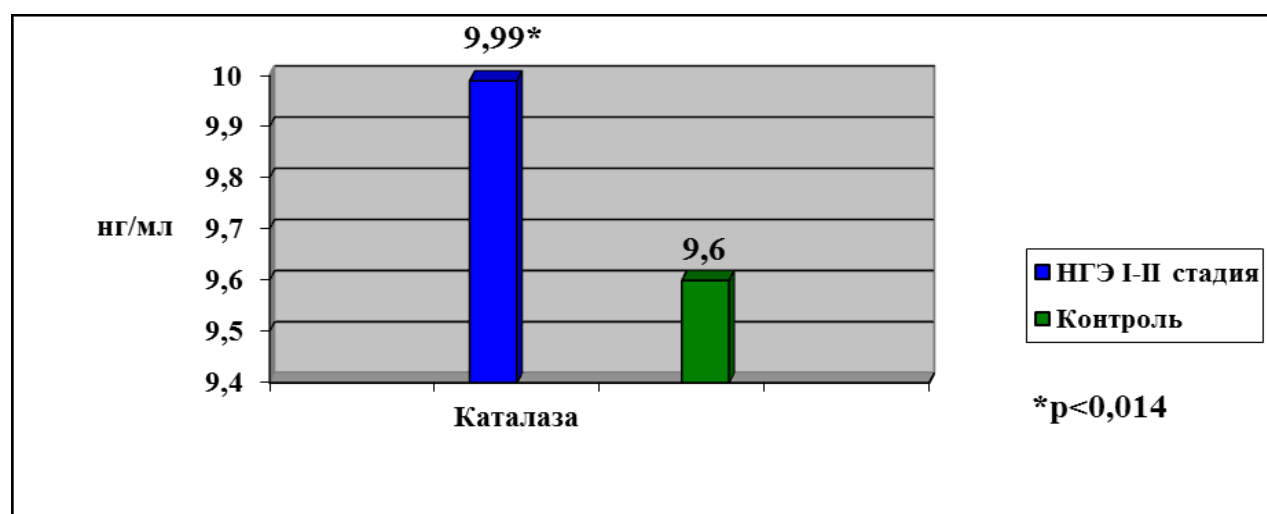
**Таблица 34 - Активность каталазы и СОД в сыворотке крови пациенток с I-II стадиями НГЭ и пациенток контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
<b>Каталаза</b> (нг/мл)	9,99 [8,676 – 12,431]	9,6 [8,103 – 14,104]	<b>p&lt;0,014</b>
<b>СОД</b> (нг/мл)	9780 [5372,047 - 13913,35]	9940 [7174,178 – 14602,9]	0,852

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Так как каталаза относится к числу наиболее «скоростных» ферментов, то для работы АОС необходимо её незначительное количество, поэтому дефицита каталазы, как правило, не возникает. Проблемы с каталазной активностью могут иметь место при значительном дефиците витаминов группы В.



**Рисунок 7 - Активность каталазы в сыворотке крови пациенток I и III групп**

Определение в ПЖ изученных ферментов у пациенток с I-II стадиями НГЭ показало соответствие их показателей значениям, характерным для контрольных данных у женщин без эндометриоза (Таблица 35).

**Таблица 35 - Активность каталазы и СОД в ПЖ у больных с I-II стадиями НГЭ и пациенток контрольной группы**

Показатель	НГЭ I-II ст.	Контроль	P
Каталаза (нг/мл)	11,06 [9,60 – 15,62]	10,3 [7,52 – 11,54]	0,169
СОД (нг/мл)	11680 [3860 - 17789]	8600 [3849 - 9689]	0,101

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

При изучении активности ферментов антиоксидантной защиты СОД и каталазы в сыворотке крови и ПЖ пациенток 2 клинической группы, значимые изменения определены для каталазы в перитонеальной жидкости (Таблица 36, 37).

**Таблица 36 - Активность каталазы и СОД в сыворотке крови пациенток с III-IV стадиями НГЭ и у пациенток контрольной группы**

Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
Каталаза (нг/мл)	10,98 [9,497 – 11,942]	9,6 [8,103 – 14,104]	0,813
СОД (нг/мл)	9160 [3835 - 19746]	9940 [7174,178 – 14602,9]	0,652

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

Активность каталазы в ПЖ пациенток с III-IV стадией НГЭ в 1,5 раза превышает контрольные значения ( $p < 0,001$ ). Прирост этого показателя относительно контроля составляет 48% (Рисунок 8).

**Таблица 37 - Активность каталазы и СОД в ПЖ у больных с III-IV стадиями НГЭ и у женщин контрольной группы**

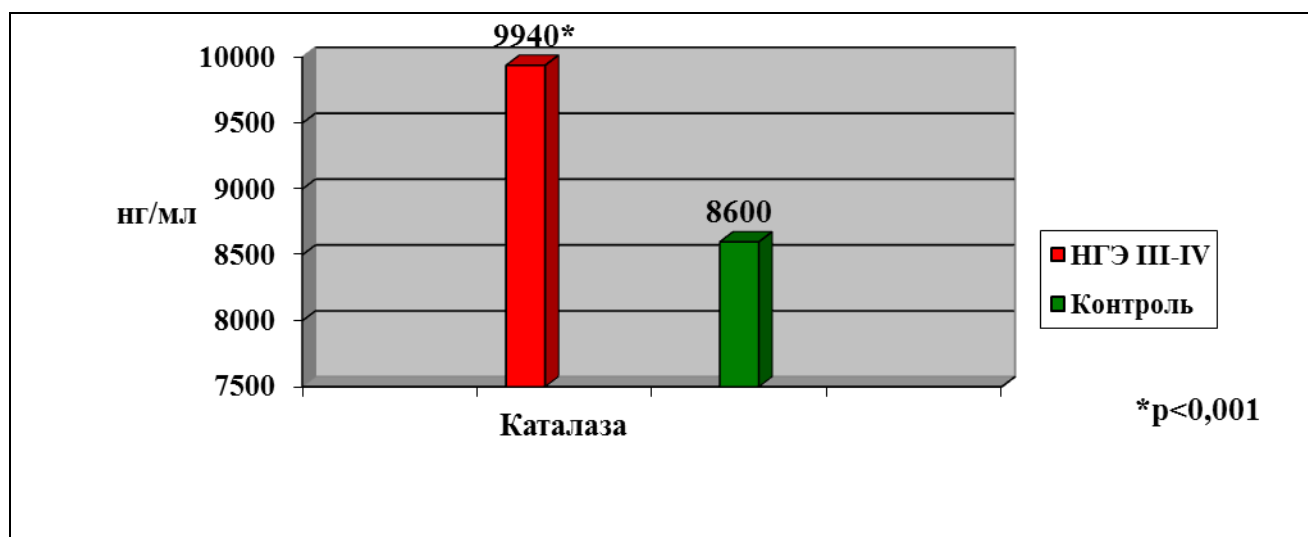
Показатель	НГЭ III-IV ст.	Контроль	P
Каталаза (нг/мл)	15,24 [12,26 – 17,33]	10,3 [7,52 – 11,54]	$p < 0,001$
СОД (нг/мл)	9940 [6801 - 11697]	8600 [3849 - 9689]	0,130

Примечание: медиана и межквартильный интервал.

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

СОД представляет собой металлофермент. В состав СОД входит также аминокислота гистидин. Она относится к числу условно-заменимых аминокислот.

Ранее М. Szczepanska и соавт. (2003) определяли антиоксидантный потенциал ПЖ и обнаружили, что при эндометриозе отмечается низкая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а высокая липидпероксидазы. Чувствительность или резистентность клеток к действию ФНО- $\alpha$  коррелирует со сниженным или повышенным уровнем СОД в клетках. Свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами (Бабушкина А.В., 2009; Gupta S., 2006; Artini M. et al., 2011; Kozirog M. et al., 2011).



**Рисунок 8 - Активность каталазы в ПЖ пациенток II и III групп**

СОД представляет собой металлофермент. В ее состав входит аминокислота гистидин, которая относится к числу условно-заменимых аминокислот.

Ранее М. Szczepanska и соавт. (2003) определяли антиоксидантный потенциал ПЖ и обнаружили, что при эндометриозе отмечается низкая активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а высокая липидпероксидазы. Чувствительность или резистентность клеток к действию ФНО- $\alpha$  коррелирует со сниженным или повышенным уровнем СОД в клетках. Свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами

(Бабушкина А.В., 2009; Gupta S., 2006; Artini M. et al., 2011; Kozirog M. et al., 2011).

Таким образом, наши собственные исследования показали, что у пациенток с НГЭ имеет место сниженный уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче, особенно при I-II стадии заболевания. Эти изменения обуславливают дальнейшую цепь биохимических изменений как на системном, так и местном уровнях. Стимулирующее влияние мелатонина на ТФРβ1 проявляется только в брюшной полости у пациенток при III-IV стадии заболевания, хотя активируемая этим фактором активность аргиназы, в свою очередь ингибирующая синтез оксида азота, имеет место на системном и местном уровнях и при I-II стадии НГЭ, в сыворотке крови при III-IV стадии процесса. Такая активность аргиназы приводит к снижению уровня L - аргинина (Ширинг А.В и соавт., 2011), из которого синтезируется оксид азота, в связи с чем активность NO-синтазы и содержание метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>) оказываются на уровне контрольных значений, тем самым поддерживая определенный уровень апоптоза.

Другим важным моментом является стимулирующее действие мелатонина на ферментативную активность изученных ферментов АОС. В нашем исследовании выявлены разнонаправленные изменения этой сложной системы, проявляющиеся в повышенной активности каталазы на системном уровне при НГЭ I-II и местном при III-IV стадии НГЭ. В тоже время активность СОД при всех стадиях заболевания как в сыворотке крови, так и ПЖ остается на уровне контрольных значений, характерных для пациенток без эндометриоза.

### **3.6. Корреляционный анализ и «Деревья решений»**

Выявленные особенности содержания в сыворотке крови и перитонеальной жидкости ТФРβ1, метаболита мелатонина (6-COMT) и активности ферментов



СОД и каталазы, а также NO-синтазы и аргиназы у женщин при различных стадиях НГЭ свидетельствуют об их взаимозависимости и взаимосвязи при осуществлении регулирующих эффектов, что подтверждают и результаты корреляционного анализа (Приложение 2). Так, при I-II стадии НГЭ у женщин в сыворотке крови имеет место наличие средней положительной связи между активностью СОД-NOS ( $r=0,6$ ) ( $p<0,05$ ); и сильная между активностью аргиназы и NOS ( $r=0,7$ ) ( $p<0,05$ ); а также выявлена средняя отрицательная связь – между уровнем метаболитов NO и ТФР $\beta$ 1 ( $r=-0,6$ ) ( $p<0,05$ ). Имеет значение также сильная положительная связь у женщин данной клинической группы между активностью каталазы и СОД ( $r=0,77$ ) ( $p<0,05$ ), уровнем NO $_x$  и активностью NOS ( $r=0,89$ ) ( $p<0,05$ ). Эти данные подтверждают существование определенных закономерностей, позволяющих считать изучаемые факторы клеточной регуляции и антиоксидантной системы значимыми для формирования и прогрессирования НГЭ.

При проведении корреляционного анализа содержания 6-COMT с изученными биорегуляторами, по критерию Спирмена нами обнаружено, что имеет место статистически значимая отрицательная средняя связь с активностью каталазы (коэффициент корреляции - 0,52 ( $p=0,047$ ) при НГЭ I-II стадии.

В тоже время в перитонеальной жидкости в случае минимальных форм НГЭ (I-II стадии) при корреляционном анализе обнаружено наличие сильной отрицательной связи между активностью NOS и СОД ( $r=-0,7$ ) ( $p<0,05$ ). Сильные и средние положительные связи обнаружены 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 средняя и сильные 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.

При III-IV стадии НГЭ в сыворотке крови в группе пациенток средняя положительная корреляционная связь обнаружена между содержанием ТФРβ1 и активностью СОД ( $r=0,5$ ) ( $p<0,05$ ), тогда как в отличие от I-II стадии средняя положительная связь обнаружена между активностью каталазы и аргиназы ( $r=0,6$ ) ( $p<0,05$ ), по сравнению с контролем в этой группе отрицательная средняя связь обнаружена между уровнем ТФРβ1 и метаболитами оксида азота ( $r=-0,6$ ) ( $p<0,05$ ). В данном случае в сыворотке крови установлена важная закономерность, при которой повышение активности антиоксидантного фермента каталазы нивелируется ростом активности аргиназы.

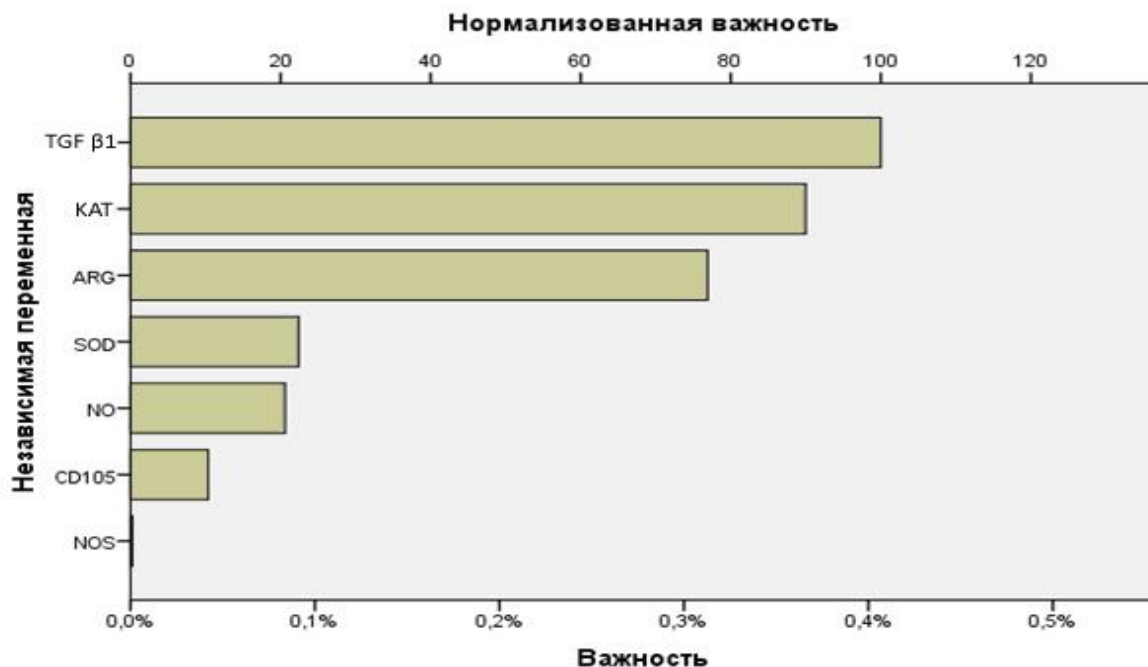
В перитонеальной жидкости при III-IV стадии НГЭ статистически значимых корреляций не выявлено. При этом относительно I-II стадии заболевания сильная отрицательная связь обнаружена между показателями активности NOS и СОД ( $r=-0,7$ ) ( $p<0,05$ ). Данный факт позволяет полагать, что несмотря на соответствие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

С целью оценки значимости изучаемых биомаркеров в сыворотке крови и перитонеальной жидкости для определения стадии наружного генитального эндометриоза был проведен анализ данных по методу «Дерева решений». Было выявлено, что у пациенток с НГЭ прогностически значимыми показателями в сыворотке крови можно считать: содержание TGFβ1, активность каталазы и аргиназы (Рисунок 9) (Приложение 3). По результатам многофакторного анализа были определены критерии величин, позволяющие диагностировать НГЭ и его стадии:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{TФР}\beta 1 \leq 14789 \\ \text{KAT} \leq 8,110 \\ 14789 < \text{TФР}\beta 1 \leq 24356 \\ \text{KAT} \leq 10,635 \\ \text{TФР}\beta 1 \leq 24350 \\ \text{KAT} > 10,635 \\ \text{ARG} \leq 1,765 \\ \text{TФР}\beta 1 > 24356 \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{TФР}\beta 1 \leq 24356 \\ \text{KAT} > 10,635 \\ \text{ARG} > 1,765 \\ \text{TФР}\beta 1 \leq 14789 \\ 8,110 < \text{KAT} \leq 10,635 \end{array} \right.$$

Применение этих наборов классификационных правил позволяет выделить из входного потока данных пациенток с I-II и III-IV стадией НГЭ с чувствительностью (Se) 93%, специфичностью (Sp) 92,8%, отношением шансов (OR) – 182.

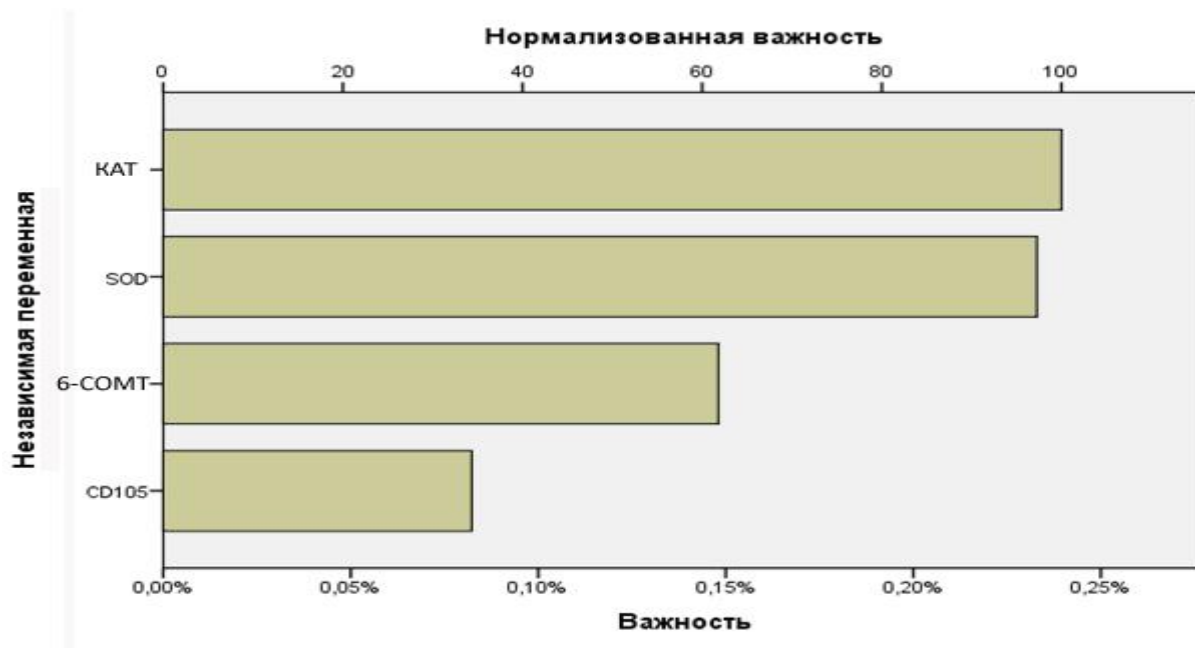


**Рисунок 9 - Шкала шансов формирования НГЭ и его стадий в зависимости от степени значимости клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы**

Представляют интерес данные, полученные при исследовании показателей в перитонеальной жидкости. Так, ими оказались: активность каталазы и СОД (Приложение 4); (Рисунок 10).

- 1)  $KAT \leq 8,095$
- 2)  $9,320 < KAT \leq 11,675$
- 3)  $\left\{ \begin{array}{l} KAT > 11,675 \\ СОД > 16,510 \end{array} \right.$
- 4)  $\left\{ \begin{array}{l} KAT > 11,675 \\ СОД \leq 16,510 \end{array} \right.$
- 5)  $8,095 < KAT \leq 9,320$

Применение этих наборов классификационных правил позволяет выделить из входного потока пациенток с I-II и III-IV стадией НГЭ с Se - 93,3%, Sp - 92,3%, OR - 168.

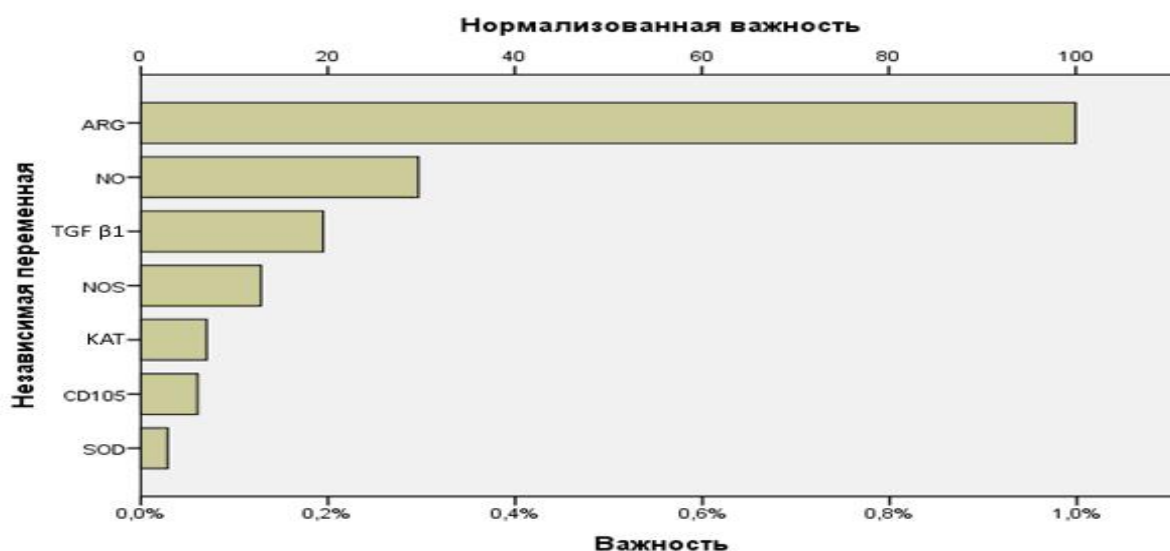


**Рисунок 10 - Шкала шансов формирования НГЭ и его стадий в зависимости от степени значимости клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы**

В ходе оценки значимости изучаемых биомаркеров в сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ по сравнению с данными у пациенток группы контроля определены следующие прогностически значимые биорегуляторы - триада биомаркеров: активность аргиназы, содержание  $\text{NO}_x$  и ТФР $\beta$ 1. При этом активность аргиназы является определяющим фактором (Приложение 5); (Рисунок 11).

$$\text{ARG} > 0,975$$

Использование вышеуказанного классификационного правила позволяет выделить из входного потока, пациенток с I-II стадией НГЭ с Se - 93,3%, Sp - 92,3%, OR - 168.



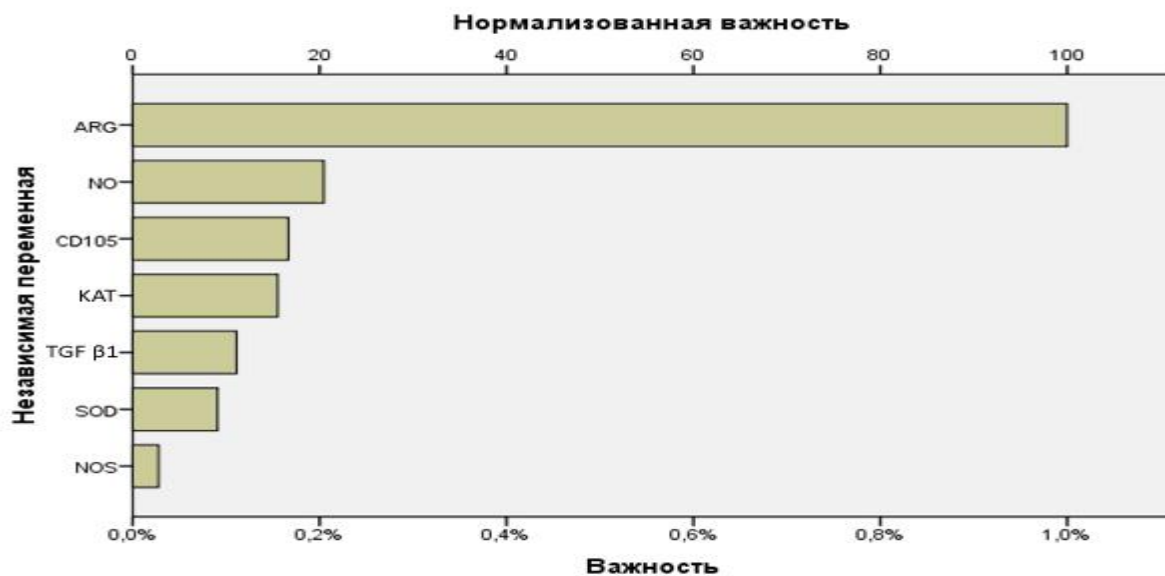
**Рисунок 11 - Шкала шансов формирования НГЭ и его стадий в зависимости от степени значимости клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы**

Такой математический метод анализа позволил установить не только координированное действие изученных клеточных биорегуляторов при НГЭ, но и выявить метаболические и функциональные последствия. Среди последних выделена величина активности аргиназы в сыворотке крови, которая свидетельствует о наличии данного заболевания у женщины, а также ее роль в патогенезе НГЭ.

В сыворотке крови пациенток с III-IV стадией НГЭ по сравнению с группой контроля выявлена иная триада показателей - активность аргиназы, содержание метаболитов оксида азота и эндоглина. В этом случае, как и при I-II стадии НГЭ имеет место доминирующая роль аргиназы. (Приложение 6); (Рисунок12)

$$ARG > 1,050$$

Использование данного правила позволяет выделить из входного потока, пациенток с III-IV стадией НГЭ с Se -93,3%, Sp - 92,3%, OR - 168.



**Рисунок 12 - Шкала шансов формирования НГЭ и его стадий в зависимости от степени значимости клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы**

Сопоставление данных, полученных в сыворотке крови пациенток с I-II, III-IV стадией НГЭ и контрольной группой, определило следующую прогностически значимую триаду биомаркеров: активность аргиназы и каталазы, а также уровень NO (Приложение 7) (Рисунок 13).

$$1) \text{ ARG} \leq 0,975$$

$$2) \left\{ \begin{array}{l} \text{ARG} > 0,975 \\ \text{KAT} \leq 10,035 \\ \text{NO} > 8,04 \\ \text{ТФРβ} > 9158 \end{array} \right.$$

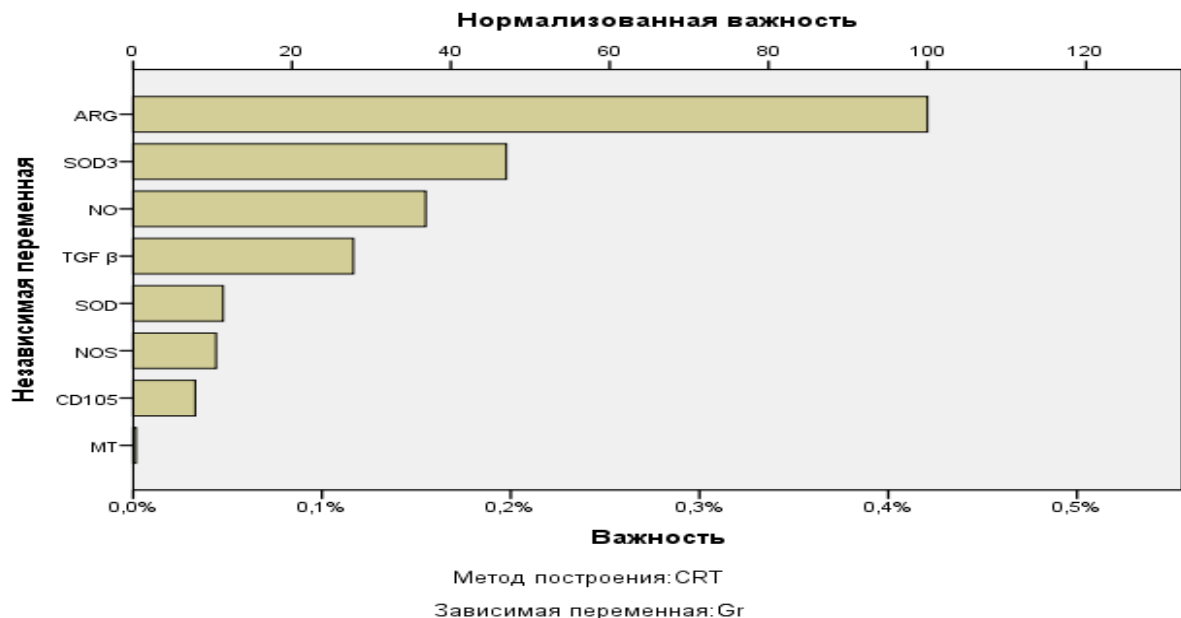
$$3) \begin{cases} \text{ARG} > 1,765 \\ \text{KAT} > 10,635 \end{cases}$$

$$4) \begin{cases} \text{ARG} > 0,975 \\ \text{KAT} \leq 10,035 \\ \text{NO} < 8,040 \end{cases}$$

$$5) \begin{cases} \text{ARG} > 0,975 \\ \text{KAT} \leq 10,035 \\ \text{NO} < 8,040 \\ \text{TФР}\beta \leq 9158 \end{cases}$$

$$6) \begin{cases} 0,975 < \text{ARG} \leq 1,765 \\ \text{KAT} > 10,635 \end{cases}$$

Применение этих наборов классификационных правил позволяет выделить из входного потока пациенток с I-II и III-IV стадией НГЭ, а также женщин группы контроля. Для НГЭ Se -87,5%, Sp - 50%, OR – 140; для пациенток группы контроля Se -92,5%, Sp – 93,3%, OR – 104.



**Рисунок 13 - Шкала шансов формирования НГЭ и его стадий в зависимости от степени значимости клеточных регуляторов и факторов антиоксидантной системы**

### 3.7. Логистическая регрессия и ROC-анализ

Для получения классифицирующего (дискриминирующего) уравнения был проведен ROC-анализ, используя логист-регрессию. В результате которого получены следующие данные (Таблица 37).

**Таблица 37 – Результаты логистической регрессии**

Лог-регрессия "Финальная"							
-2 Log Likelihood	R <sup>2</sup> МакФадден	Chi-квадрат	Число степеней свободы	AIC	AICc	Значимость	Метод отбора переменных
22,335	0,315	10,266	2	30,335	32,440	0,0059	Прямой отбор
Коэффициенты лог-регрессии							
Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Вальда	Значимость	Отношение шансов	95% доверительный интервал отношения шансов	
						Минимум	Максимум
Константа	-20,77722						
SOD3	0,74468	0,3479	4,5828	0,0323	2,10577	1,0649	4,16404
ARG	9,54824	5,0111	3,6307	0,0567	14 019,99921	0,76077	258 370 483,58 212

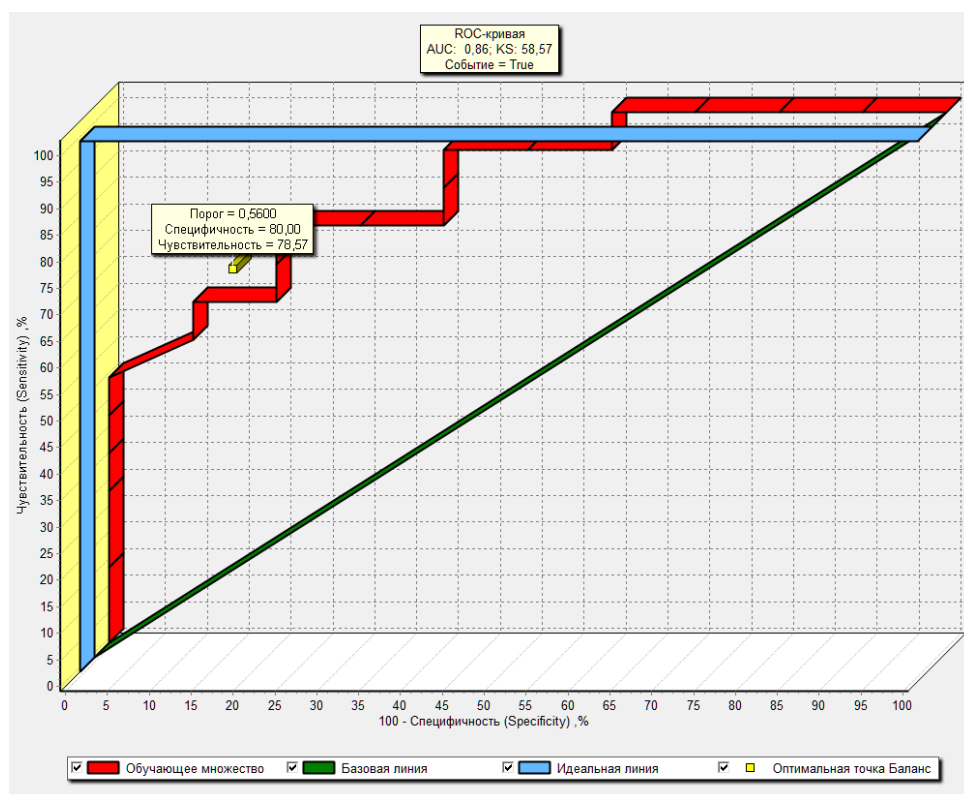
В результате получаем искомое уравнение регрессии

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

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:  $AUC = \sum_i \frac{f_{i+1} + f_i}{2} (x_{i+1} - x_i)$ .

Для данной модели площадь AUC=0,86, что соответствует очень хорошему качеству (Рисунок 14).





**Рисунок – 14 ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в I или во II группу для входных параметров каталаза, аргиназа в сыворотке крови**

Статистическая значимость полученных результатов  $p < 0,0059$ .

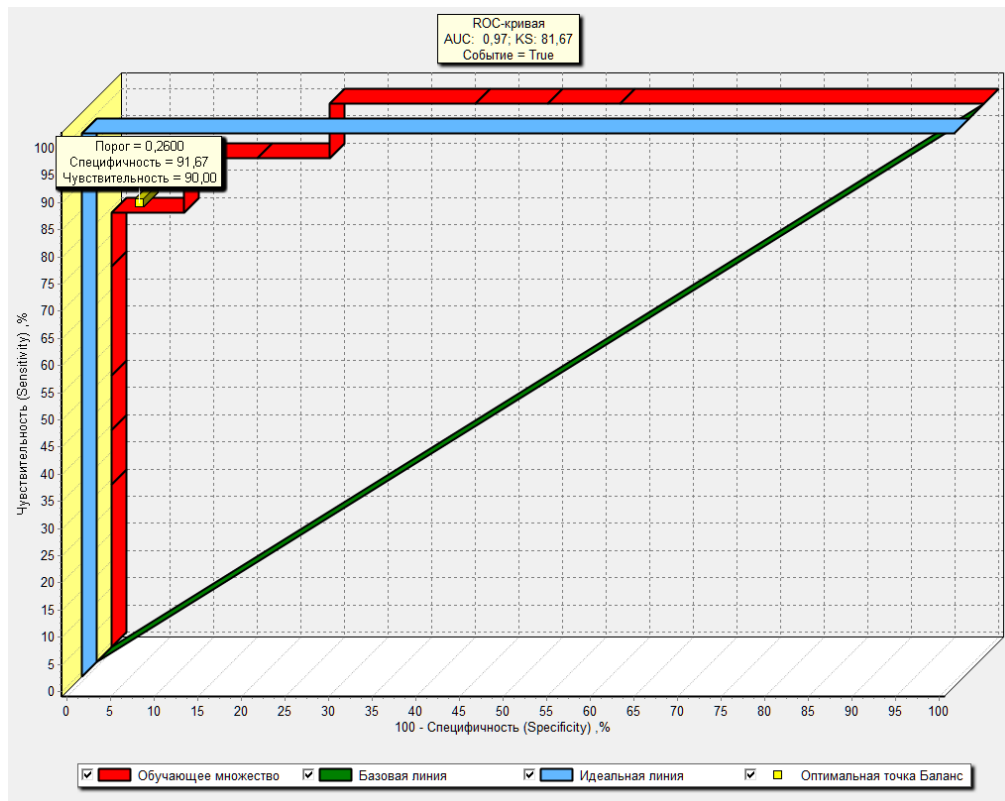
Для перитонеальной жидкости (Таблица 38).

**Таблица 38 – Результаты логистической регрессии**

Лог-регрессия "Финальная"							
-2 Log Likelihood	R <sup>2</sup> МакФадден	Хи-квадрат	Число степеней свободы	AIC	AICc	Значимость	Метод отбора переменных
9,978	0,671	20,338	4	21,978	26,919	0,0004	Полное включение
Коэффициенты лог-регрессии							
Фактор	Коэффициент	Стандартная ошибка	Коэффициент Вальда	Значимость	Отношение шансов	95% доверительный интервал отношения шансов	
						Минимум	Максимум
Константа	-18,395						
MT	0,28544	0,1389	4,2246	0,0398	1,33034	1,01333	1,74652
SOD3	1,43243	0,8031	3,1816	0,0745	4,18885	0,86799	20,21508
SOD	-0,00096	0,0005	3,3941	0,0654	0,99904	0,99802	1,00006
CD105	-0,6138	0,8036	0,5834	0,4450	0,54129	0,11205	2,61488

$$y = 0,285 * 6 - \text{COMT} + 1,432 * \text{КАТ} - 0,0009 * \text{СОД} - 0,614 * \text{CD105} - 18,395$$

Применяя полученное уравнение и сравнивая с порогом 0,26 делаем вывод о попадании или нет, в группу II (III-IV стадия НГЭ), или группу I (I-II стадия НГЭ). С параметрами Se – 91,67%, Sp – 90%, OR – 22. Для данной модели площадь AUC=0,97, что соответствует очень хорошему качеству. Статистическая значимость полученных результатов  $p < 0,0004$  (Рисунок 15).



**Рисунок – 15 ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в I или во II группу для входных параметров каталаза, 6-SOMT, эндоглин, СОД в перитонеальной жидкости**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в плане разработки патогенетических вариантов, объясняющих формирование эндометриоидных гетеротопий, остаётся много неясных вопросов – каковы механизмы выживания эндометриоидных гетеротопий, какова роль в поддержании и росте гетеротопий клеточного и биохимического состава перитонеальной жидкости, расшифровка генетических и иммунологических аспектов эндометриоза (Марченко Л.А., 2011). Теория эктопического происхождения эндометриоза не может обосновать его агрессивного поведения (Коган Е.А., 2013).

Часто пациентки неоднократно проводят обследование и лечение по поводу заболеваний органов малого таза у смежных специалистов: невропатологов, урологов, проктологов. Также известно о многократных курсах противовоспалительной терапии у этих женщин. Лишь неэффективность проводимой терапии наталкивает доктора на мысль о возможном наличии эндометриоза. Прежде чем будет выбран правильный план обследования и ведения, пациентке нередко необходимо посетить, как минимум 3-х специалистов. Таким образом диагностика запаздывает примерно на 7-8 лет с момента первого обращения до постановки диагноза.

Эндометриоз трудно диагностируется. Трансвагинальное УЗИ позволяет выявить эндометриомы и ретроцервикальный эндометриоз, однако, в отношении малых форм эндометриоза ультразвук «слеп», тоже можно сказать и о высокотехнологичных методах: КТ и МРТ. Что касается биохимических маркеров, то на сегодняшний день ориентируются по уровню в крови онкоантигена СА-125, но чувствительность данного теста составляет лишь 28% (Логинова О.Н., Сонова М.М., 2011). Рассматриваются также иммунологические маркеры, индикаторы окислительного стресса, и также различные генетические маркеры, в виде функциональных полиморфизмов генов, однако использование молекулярно-генетических методов – редкость, ввиду высокой стоимости (Евдокимова В.В., 2011).

Окончательный диагноз наружного эндометриоза возможен лишь при непосредственной визуализации очагов, подтвержденной гистологическим исследованием, при котором выявляются не менее двух из его характерных признаков: эндометриальный эпителий, эндометриальные железы, эндометриальная строма, гемосидеринсодержащие макрофаги (Марченко Л.А., 2010). По имеющимся данным известно, что у пациенток с эндометриозом статистически значимо чаще встречаются обрывки базального слоя эндометрия в менструальной крови, по сравнению со здоровыми женщинами. В базальном эндометрии находятся стволовые клетки, из которых образуются эпителиальный и стромальный компонент эндометриоидных гетеротопий и перистромальная мышечная ткань (Leyendecker G. et al., 2002, 2011). Многие учёные озабочены поиском новых неинвазивных маркеров эндометриоза, а те панели биохимических и иммуногистохимических показателей, уже созданных на сегодняшний день, не являются, к сожалению, специфичными (May K.E. et al, 2010; Vodolazkaia A. et al, 2012; Gajbhiye R. et al., 2012).

Составляющими мультифакториальной природы эндометриоза являются зависимость пролиферативной активности очагов от сывороточных уровней и экспрессии рецепторов эстрогенов, резистентности к прогестерону, измененная активность иммунных клеток и дисбаланс противо- и провоспалительных цитокинов, связь с факторами окружающей среды, состоятельность антиоксидантной системы (Kyama C.M., 2008; Ziegler D. et al., 2010; Bulun S., 2009; Wu M.H. et al., 2010; Reis F.M. et al., 2013; Capobianco A. et al., 2013; Hsiao K.Y. et al., 2015).

Все эти процессы обусловлены полиморфизмом одного или нескольких генов, ряда ферментов и рецепторов (белковая природа этих биорегуляторов, что частично объясняет широкое разнообразие течения заболевания и неодинаковую эффективность лечения у различных лиц (Баранов В.С., 2009; Ziegler D. et al., 2010; Meng-Hsing Wu Tsai, 2010; Johnson N. et al., 2013; Capobianco A. et al., 2013). В тоже время Евдокимова В.В. (2011 г.) не обнаружила существенных отличий по

тяжести клинического течения и ответу на лечение у пациенток с различными аллельными вариантами гена фермента глутатион-S-трансферазы (GSTM1).

В нашей работе представлен проспективный анализ клинических проявлений заболевания и лабораторных исследований 88 пациенток, проводивших обследование и оперативное лечение в гинекологическом отделении ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии». Из них 63 пациентки с НГЭ и 25 женщин без эндометриоза, которые составили контрольную группу. Все женщины, включенные в исследование, были репродуктивного возраста, в среднем  $29,8 \pm 0,2$  года.

Обращает внимание тот факт, что в отличие от общепринятого мнения о том, что у пациенток с эндометриозом имеют место более длительные и обильные менструации, а также раннее менархе, в нашей выборке таких особенностей не было отмечено. При этом стоит обратить внимание на то, что несмотря на имеющееся в большем проценте случаев первичное бесплодие 68% у пациенток с I-II стадией, 39,5% при III-IV стадии НГЭ, вторичное бесплодие имеет место в 28% и 23,6% случаев соответственно. Анализ репродуктивной функции показал, что роды в срок через естественные родовые пути в анамнезе отмечены у 8% пациенток I группы, тогда как во II группе у 28,9% пациенток. Медицинские аборты были у 16% пациенток I и 5,2% - женщин II группы. Неразвивающиеся беременности в анамнезе были у 12% пациенток с I-II и у 5,2% женщин с III-IV стадией НГЭ. Частота самопроизвольных абортов у пациенток с минимальными формами заболевания составила 4% случаев, а при выраженных формах заболевания – 5,2%.

При оценке репродуктивной функции пациенток с выраженной формой НГЭ выявлено, что у 78,5% женщин беременности, большая часть которых закончилась родами, наступали в возрасте до 25 лет.

При оценке времени года, в котором, по нашим данным, чаще всего обнаруживался НГЭ, установлено, что примерно у равного количества пациенток диагноз подтвердился осенью и зимой в 34,9% и 31,7% соответственно ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), при этом лишь у 14,2% больных диагноз был установлен летом, что

статистически значимо ниже по отношению к вышеуказанным временам года ( $p < 0,05$ ).

На данном этапе развития науки большое внимание учёные уделяют аспектам иммунной системы и местным перитонеальным факторам. Наличие макрофагов, спущенных мезотелиоцитов с просветленной цитоплазмой и признаками пиноцитоза говорит о наличии местного воспалительного процесса (Сонова М.М. и соавт., 2011). Считается, что воспалительные процессы в малом тазу играют существенную роль в возникновении эндометриоза (Gentilini D. et al., 2011). Эндометриоз индуцирует экспрессию генов в лейкоцитах периферической крови, уже выявленных при негинекологических хронических воспалительных заболеваниях, таким образом, характеризуя болезнь как локальное повреждение со значительными последствиями на системном уровне.

У обследуемых пациенток с НГЭ часто встречались заболевания мочевыделительной системы, в частности, у больных I группы в 16% случаев. Заболевания желудочно-кишечного тракта у 12,6% женщин с эндометриозом. Хронический тонзиллит отмечен у 8% больных II группы. Заболевания сердечно-сосудистой системы выявлены у 10,5% пациенток II группы и у 4% женщин при минимальной стадии заболевания. Эндокринопатии обнаружены нами у 28% пациенток I группы, что значимо выше по сравнению со II группой больных с тяжелым поражением эндометриозом (2,6%) ( $p < 0,05$ ).

В настоящее время считается, что эндометриоз отчасти и сам является воспалительным заболеванием (Harris H. et al., 2005) и характеризуется повышенным количеством активированных перитонеальных макрофагов, что позволяет отнести это к главным признакам этого процесса (Jolicoeur C. et al., 2001).

Фоновые заболевания шейки матки были выявлены у 12% больных с НГЭ I-II и у 20% женщин с III-IV стадиями заболевания, тогда как дисплазия шейки матки была обнаружена у 24% пациенток I группы и у 26,3% II группы. По-видимому, эти обстоятельства и являются тем неблагоприятным фоном, который способствовал развитию и прогрессированию эндометриоза.

В процессах имплантации и поддержания активности эндометриодных гетеротопий до сегодняшних дней не утратило своего значения такое явление, как гипоксия, обусловленная ангиоспазмом, сочетающаяся с недостаточностью процессов антиоксидантной защиты и зависимых от них процессов ангио- и васкулогенеза (Taylor R., 2002; Laschke M.W., 2011; Artini P.G. et al., 2012). Современные исследования позволили установить, что среди клеточных биорегуляторов, контролирующих образование свободных радикалов кислорода, важное место занимают биологически активные пептиды, к которым относится мелатонин.

Социальный стресс, как результат постоянно ускоряющихся темпов развития общества, является главной движущей силой эволюции человека, реализация которой осуществляется посредством эпифиза и его основного гормона – мелатонина. Причём известно, что в процессе эволюции человека на фоне хронического стресса, приводящего к повышению уровня кортикостероидов в том числе и у беременных, размер эпифиза детей значительно уменьшился (Ковальзон В.М., 2004)

Мелатонин является 5-метокси-N-ацетилированным дериватом серотонина. Серотонинергическая нейромедиация определяет характер психовегетативных и ноцицептивных проявлений заболевания. Тревожно-депрессивная симптоматика является основной в клинической семиотике женщин с генитальным эндометриозом, даже в случаях бессимптомных форм. Существенно снижаются показатели качества жизни больных эндометриозом в большей степени за счёт психологического компонента здоровья. Гуморальная серотонинтранспортная система женщин с генитальным эндометриозом характеризуется сниженными показателями запасов сывороточного серотонина. При этом уровень серотонина сыворотки крови больных с генитальным эндометриозом коррелирует с выраженностью болевого синдрома. При отсутствии болевого синдрома имеет место наличие тревожно-депрессивной симптоматики (Чернышова И.В., Сандакова Е.А. и соавт., 2013).

Мелатонин является сильнейшим антиоксидантом (Reiter R.J. et al., 2005). При нарушении суточного ритма смены светового режима происходит десинхронизация образования мелатонина (Reiter R.J. et al., 2005). Свет относится к мощному ингибитору синтеза МТ, даже короткий световой импульс, полученный в ночное время, снижает продукцию МТ.

К основным эффектам МТ можно отнести: влияние на развитие половых органов, пигментный обмен, контроль циркадианных и сезонных ритмов, антиопухолевое, антигонадотропное действие, а также сильнейшая антиоксидантная способность (Reiter R.J., et al. 2005). По мнению многих исследователей онкостатическая роль МТ реализуется через его влияние на синтез и секрецию гипофизарных гормонов, участвующих в росте опухолевых клеток, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты, а также его прямое цитостатическое действие, способность подавлять клеточную пролиферацию, не уступая при этом колхицину (Anisimov V.N., 2003; Vinogradova I.A. et al., 2010). Отмечено, что действие экстрапинеального мелатонина, как правило, ауто- и/или паракринное (Рапопорт С.И., 2009).

В нашем исследовании уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче у пациенток с I-II стадией НГЭ оказался сниженным и составил 41 [23,55 –46,5] нг/мл относительно данных у пациенток контрольной группы без эндометриоза 45 [37,02 – 49,6] нг/мл ( $p<0,05$ ).

При III-IV стадии содержание 6 - сульфатоксимелатонин в моче также снижено относительно контроля – 43 [37,44 – 50,8] нг/мл ( $p<0,76$ ). При этом межгрупповое (между стадиями заболевания) сопоставление имеет достоверное отличие ( $p<0,01$ ). Таким образом, самый низкий уровень мелатонина имеет место при минимальной форме поражения. Снижение его показателей свидетельствует об уменьшении его влияния на процессы антиоксидантной защиты, снижении иммунных и противоопухолевых механизмов у пациенток с НГЭ. Тем более, что ночной максимум выработки мелатонина приходится на 2 часа ночи и составляет от 42 до 75 пкг/мл, полученные показатели у пациенток с НГЭ оказались ниже референсных значений.



При проведении корреляционного анализа содержания 6-COMT с изученными биорегуляторами по критерию Спирмена, нами обнаружено, что имеет место средняя статистически значимая связь с активностью каталазы коэффициент корреляции - 0,52 ( $p=0,047$ ) при НГЭ I-II стадии.

Мелатонин обладает антигонадотропным действием (Macchi M.M., 2004). Это обстоятельство тем более важно в связи с тем, что по данным проведенного Л.В. Адамян и В.И.Кулаковым (1998) исследования по оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы пациенток с генитальным эндометриозом выявлено увеличение базальной секреции с дополнительными выбросами в кровотоки лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ, уровень которых в ряде индивидуальных циклов превышал овуляторный пик.

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.

По результатам проведенного нами теста Остберга 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.

Нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты наряду с действием вспомогательных факторов зависит от изменений физиологических концентраций мелатонина в крови (Albarran M.T. et al., 2001). Нельзя недооценивать тот факт, что в условиях

окислительного стресса и воспаления мелатонин оказывает защитный эффект на эндотелий (Rios-Lugom M.J., Esquifino A. I., 2010).

Мелатонин оказывает стимулирующее влияние на функцию ТФРβ1. Секреция ТФР-β в эндометрии происходит как в эпителиальном компоненте, так и в стромальном. Концентрация его в секреторную фазу снижена (Charles O.A., et al 2010; Mecha E., 2012), что обусловлено периодом снижения пролиферативной активности клеток эндометрия. Доказано повышенное содержание ТФРβ в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами (Kyama S.M., 2008; Mecha E., 2012), что может быть проявлением компенсаторной реакции иммунной системы, которая связана с активацией антиангиогенных механизмов, направленных на ограничение опухолевидного процесса. Реализации функции TGFβ1 осуществляется посредством связывание со специфическими рецепторами. Модификация экспрессии и структурной конформации рецепторов влияет на скорость и направленность регулируемых ими процессов, в том числе на интенсивность ангиогенеза. Действие ТФРβ1 на молекулярном уровне обусловлено, прежде всего, индукцией ДНК, которой предшествует экспрессия гена СЭФР – важнейшего фактора ангиогенеза. Причем реализация указанного эффекта, как известно, обеспечивается не самим фактором роста, а опосредуется его рецептором, благодаря наличию у рецепторного белка ферментативной активности, обеспечивающей действие сигнальных механизмов. В связи с этим он часто используется как маркер ангиогенеза, в том числе ассоциированного с опухолевым ростом (Nassiri F., 2011). Таким образом он проявляет абсолютно разные биологические свойства.

В нашем исследовании достоверное изменение ТФРβ1 в сторону увеличения получено только при III-IV стадии НГЭ на местном уровне, в перитонеальной жидкости, и составило 2561,2 [2345 – 4879] против 1458,4 [1202 – 4803] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Однако, при проведении корреляционного анализа показателей в сыворотке крови пациенток с III-IV стадией НГЭ нами обнаружена положительная средняя

связь между содержанием ТФРβ1 и активностью СОД ( $r=0,5$ ) ( $p<0,05$ ) и отрицательная средняя связь между уровнем ТФРβ1 и метаболитами оксида азота ( $r=-0,6$ ) ( $p<0,05$ ).

Бугрова Е.Н. и соавт. (2013) свидетельствуют об интенсивной генерации NO в организме животных с экспериментальным эндометриозом. При этом NO и освобождающиеся ионы нитрозония, оказывают цитотоксическое действие. Ранее было показано, что синтезируемый местно оксид азота необходим для обеспечения и увеличения кровотока в яичниках крыс в преовуляторном периоде (Mitsube K. et al., 2002).

В нашем исследовании, к сожалению, не получено достоверных изменений активности NO-синтазы и содержания метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) 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 ( $p<0,0001$ ). Следовательно, при I-II стадии НГЭ, исходя из функции аргиназы (предиктор фиброза), развиваются процессы, обуславливающие метаболические изменения в обмене L-аргинина в результате модификации ее активности, сопровождающейся усилением продукции пролина, способствующего снижению кровоснабжения гетеротопий. Можно полагать, что имеет место определенная компенсация в организме женщин с НГЭ. Данная ситуация развивается и в ПЖ при III-IV стадиях данного заболевания.

Корреляционный анализ показал, что при I-II стадии НГЭ у женщин в сыворотке крови имеет место средняя положительная связь между активностью СОД-NOS ( $r=0,6$ ) ( $p<0,05$ ); и сильная - аргиназы и NOS ( $r=0,7$ ) ( $p<0,05$ ); а также выявлена средняя отрицательная - между уровнем метаболитов NO и ТФРβ1 ( $r=-0,6$ ) ( $p<0,05$ ). Имеет значение также сильная положительная связь у женщин данной клинической группы между активностью каталазы и СОД ( $r=0,77$ ) ( $p<0,05$ ), уровнем  $\text{NO}_x$  и активностью NOS ( $r=0,89$ ) ( $p<0,05$ ). Наши данные подтверждают существование определенных закономерностей, позволяющих

считать изучаемые факторы клеточной регуляции и антиоксидантной системы значимыми для формирования и прогрессирования НГЭ.

Основной клинический признак эндометриоза – болевой синдром, этиологией которого отчасти можно считать нарушение обмена свободных радикалов, в частности, увеличение образования гидроксил радикала ( $\text{OH}^\bullet$ ). 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.

В.А. Бурлевым и соавт. (2010, 2012) показано, что у больных с воспалением и без эндометриоза наблюдаются более выраженные изменения как на системном, так и на локальном уровне по отношению к больным с эндометриозом и без воспаления. Существенное влияние на выраженность образования спаек оказывает перитонеальная жидкость. При спаечном процессе в ПЖ повышены уровни цитокинов, а в крови уровень оксипролина – как маркера спаечного процесса (Махмудова Г.М., 2012).

В нашем исследовании обнаружено, что даже при минимальных стадиях НГЭ, имеет место значительно 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 повышена относительно контрольных данных и составила 1,44 [1,278 – 1,600] и 1,46 [1,3 – 1,57] против 0,72 [0,683 – 0,775] мккат/мл ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,0001$  соответственно).

При I-II стадии НГЭ спаечный процесс 1 степени был обнаружен нами у 55% пациенток, 2 степени - у 27% больных, 3 и 4 степени по 9% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что активность аргиназы в перитонеальной жидкости была достоверно повышена и составила при минимальных проявлениях эндометриоза (I-II стадии) 1,32 [1,22 – 1,69] против 0,92 [0,77 – 1,19] мккат/мл ( $p < 0,003$ ) в контроле, тогда как при выраженном эндометриозе (III-IV стадии) достоверных отличий нами 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% .

Установлено, что с фагоцитарных реакций начинается и ими же заканчивается любой процесс, направленный на восстановление структурного гомеостаза. Повышенная функциональная активность нейтрофилов способствует усилению генерации этими клетками АФК и соответствующим адаптационно-приспособительным изменениям в функциональной системе антиоксидантной защиты (Хашукоева А.З. и соавт., 2012).

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., 2009; Artini P.G. et al., 2012; Fernando L. et al., 2012). Обнаружено, что у пациенток с эндометриозом антиоксидантный статус фолликулов был ниже (Velthut A., 2013). Существует мнение, что окислительный стресс вызывает повреждение митохондрий (Као S.H., 2005).

Причинами окислительного стресса при эндометриозе рассматриваются такие процессы, как полиморфизм генов систем детоксикации, истощение механизмов антиоксидантной защиты вследствие гормонального дисбаланса и активности провоспалительных процессов (Ермолова Н.В., 2009; Ширинг А.В., 2012; Колесникова Л.В. 2012; Gupta S., 2006; Artini M. et al., 2012).

В настоящее время установлено, что реакция организма в ответ на действие экстремальных факторов на молекулярном уровне характеризуется усилением реакций окисления целого ряда субстратов. Патогенез многих заболеваний связан с усилением образования АФК и продуктов перекисления. Процесс свободно-радикального окисления, являющегося одним из звеньев жизнедеятельности нормального организма, в условиях чрезмерной активации превращается в высокий риск развития различных заболеваний (Болевич С.Б., 2006; Pacher P, et al., 2007; Toxqui L. et al., 2010).

У человека в современных условиях имеется дефицит микроэлементов. У каждого человека СОД вырабатывается недостаточно для поддержания редокс-баланса даже при экологически благоприятных условиях, хотя никто сейчас не живёт в условиях идеальной экологии и без стрессовых ситуаций. Поэтому каждая женщина в той или иной степени подвержена оксидативному стрессу (Mier-Cabrera J., 2011). Окислительный стресс способен нарушать регуляцию активности ферментов, восприятие и передачу сигнала, как результат участия АФК в качестве сигнальных молекул (Поддубная О.В., 2009).

Экраном для отражения агрессивного воздействия каскада токсических продуктов служат клеточные мембраны, преимущественно средний фосфолипидный слой, с интенсивно протекающими процессами. В результате вызванных изменений нарушается структура, функции мембран, баланс между радикальными окислительными процессами и функциональной системой антиоксидантной защиты. Большое количество липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) генерируют липопротеины очень низкой плотности (ЛПОН) (окисленные компоненты), которые усиливают рост гетеротопий путём активации факторов роста эндометриальных клеток (Verit F.F. et al., 2013; Melo A.S. et al., 2010). При этом липопротеины ПЖ больше окисляются, чем липопротеины плазмы крови (Santanam N. et al., 2002).

В сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с НГЭ и пациенток контрольной группы без эндометриоза нами проведено определение ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы.

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 является первичным антиоксидантом системы защиты. Это ко-фактор железо-порфириновых комплексов.

Так, содержание каталазы в сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ было повышено и составило 9,99 [8,676 – 12,431] нг/мл, тогда как у пациенток контрольной группы 9,6 [8,103 – 14,104] нг/мл и достоверно отличалось ( $p < 0,014$ ). 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 достоверных отличий от контроля в активности каталазы нами не получено – 10,98 [9,497 – 11,942] нг/мл ( $p < 0,813$ ).

Активность супероксиддисмутазы при всех стадиях НГЭ не имела достоверных отличий от контроля. Активность СОД при I-II стадии НГЭ составила 9780 [5372,047 – 13913,35] пг/мл, при III-IV стадии 9160 [3835 – 19746] пг/мл, в контрольной группе – 9940 [7174,178 – 14602,9] пг/мл ( $p < 0,852$  и  $p < 0,652$  соответственно).

При этом в ПЖ уровни СОД при НГЭ по стадиям от контроля достоверно не отличались ( $p < 0,101$  и  $p < 0,130$  соответственно). Тогда как достоверное отличие от контроля нами обнаружено при исследовании активности каталазы при III-IV стадии заболевания. Так, активность каталазы составила 15,24 [12,26 – 17,33] против 10,3 [7,52 – 11,54] в контроле ( $p < 0,001$ ). 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 сильной отрицательной связи между активностью NOS и СОД ( $r=-0,7$ ) ( $p<0,05$ ). Сильные положительные связи обнаружены в группе данных у женщин между уровнем NO и активностью NOS ( $r=0,8$ ) ( $p<0,05$ ), активностью каталазы и СОД ( $r=0,735$ ) ( $p<0,05$ ), средняя - каталазы и NOS ( $r=0,6$ ) ( $p<0,05$ ), сильная - каталазы и содержанием NO ( $r=0,7$ ) ( $p<0,05$ ), слабая - активностью СОД и аргиназой ( $r=0,5$ ) ( $p<0,05$ ). Среди достаточно большого числа выявленных корреляционных связей между биорегуляторами этого раздела (ПЖ) особого внимания заслуживает высокая метаболическая связь 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 статистически значимых корреляций. При этом относительно I-II стадии заболевания 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.

Аналогичные нашим, изменения были получены и в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Исследование показателей антиоксидантной активности в перитонеальной жидкости женщин с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, позволило выявить разные по направлениям изменения активности АОС. У 54% больных эти параметры оказались значительно сниженными, причём у женщин с 3-й и 4-й стадией заболевания отмечалось ещё более значительное снижение этих параметров по сравнению с контролем ( $p<0,05$ ). У 30% женщин с эндометриозом эти параметры значительно превышали физиологическую норму, что, возможно,



обусловлено включением компенсаторных механизмов. У остальных пациенток эти показатели соответствовали нормативным значениям. По мнению Волковой А.В. и соавт. (2011) выявленное изменение АОС защиты при эндометриозе можно объяснить индивидуальными гомеостатическими и иммунными особенностями организма женщин.

Другое исследование, проведенное на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова показало, что у всех больных аденомиозом активность СОД была ниже в сравнении со средними референтными значениями на 34-48% ( $p < 0,01$ ) и находилась в прямой зависимости от тяжести заболевания (величина матки, тяжесть дисменореи и анемии). В то же время отмечено увеличение накопления продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), коррелирует с уменьшением активности СОД (Карпова И.О. и соавт., 2011).

Для оценки значимости изучаемых биомаркеров в сыворотке крови и перитонеальной жидкости с целью определения стадии наружного генитального эндометриоза нами был проведен анализ данных по методу «Дерева решений». Было обнаружено, что у пациенток с НГЭ прогностически значимыми показателями в сыворотке крови можно считать: содержание  $TGF\beta 1$ , активность каталазы и аргиназы. По результатам многофакторного анализа были определены критерии, позволяющие диагностировать НГЭ и его стадии, так уровень  $TGF\beta 1$  менее 24350 (пг/мл) и активность каталазы более 10,635 (нг/мл), тогда как активность аргиназы более чем 1,765 (мккат/л) соответствует I-II стадии НГЭ, а менее 1,765 (мккат/л) - III-IV стадии НГЭ.

Представляют интерес данные, полученные при исследовании перитонеальной жидкости, о статистически значимых изученных биорегуляторах в зависимости от стадии НГЭ. Так, ими оказались: активность каталазы и СОД. При активности каталазы менее 8,1 (нг/мл) с большей вероятностью диагностируется НГЭ I-II стадии, а при значениях активности каталазы в интервале от 8,1 до 11,675 (нг/мл) – НГЭ III-IV стадии.

В ходе оценки значимости изучаемых биомаркеров в сыворотке крови пациенток с I-II стадией НГЭ по сравнению с данными у пациенток группы контроля определены следующие прогностически значимые биорегуляторы - триада биомаркеров: активность аргиназы, содержание  $\text{NO}_x$  и  $\text{TGF}\beta 1$ . При этом активность аргиназы является определяющим фактором и составляет более 0,975 (мккат/л). Такой математический метод анализа позволил установить не только координированное действие изученных клеточных биорегуляторов при НГЭ, но и выявить метаболические и функциональные последствия. Среди последних выделена величина активности аргиназы, характерная для сыворотки крови, которая свидетельствует о наличии данного заболевания у женщины, а также ее роль в патогенезе НГЭ.

Согласно полученным данным, в перитонеальной жидкости пациенток с минимальными формами НГЭ (I-II стадии) и контрольной группы в триаде значимых биомаркеров нами выявлены эндоглин (CD 105), СОД, каталаза. Для этих пациенток с I-II стадией НГЭ установлен интервал уровня эндоглина от 2,590 до 5,340 (нг/мл), а активность СОД - более 7,660 (пкг/мл), что позволяет, очевидно, использовать показатели эндоглина и активности СОД для объективизации диагностики I-II стадии НГЭ.

В сыворотке крови пациенток с III-IV стадией НГЭ по сравнению с группой контроля выявлена также, как и при I-II стадии, но иная триада показателей - активность аргиназы, содержание оксида азота и эндоглина (CD 105). В этом случае, как и при I-II стадии НГЭ имеет место доминирующая роль аргиназы, значение активности которой более 1,050 (мккат/л) может свидетельствовать о наличии НГЭ III-IV стадии.

Сопоставление данных, полученных в ПЖ у пациенток с III-IV стадией НГЭ и контрольной группой, установило взаимосвязь трех клеточных биорегуляторов: двух антиоксидантных ферментов: каталазы и СОД, а также полипептида -  $\text{TGF}\beta 1$ . Таким образом, если в ПЖ активность каталазы меньше 12,1 (нг/мл), уровень  $\text{TGF}\beta 1$  превышает 2245 (пг/мл), а активность СОД меньше, либо равна 8130 (пкг/мл), то с большей вероятностью можно говорить о НГЭ III-IV стадии.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить значение выявленных изменений в продукции изученных клеточных биорегуляторов. Прежде всего обнаружены нарушения в процессе поддержания генерации свободных радикалов, которые повреждают белки, создавая новые антигенные детерминанты. Так, наглядным примером изложенного можно считать то, что при I-II стадии НГЭ у женщин как на системном, так и на местном уровне (ПЖ) имеет место повышение активности антиоксидантного фермента каталазы, и отсутствие таковой у антиоксидантного фермента СОД. При этом имеет место такой же характер изменения аргиназы – рост ее активности. Последнее несомненно играет важную роль в развитии особо значимого клинического признака – как спаечный процесс при НГЭ, который обнаружен у пациенток с I-II стадией НГЭ в 44% случаев, а при III-IV стадии – в 89,4%. Можно полагать, что высокая активность аргиназы обуславливает увеличение уровня пролина – основного компонента соединительной ткани, вследствие чего формируются спайки. При этом следует акцентировать внимание на сохранении активности СОД (в пределах нормы), этот факт позволяет считать, что ее функция по нейтрализации супероксидрадикала выполняется и приводит к образованию пероксида водорода ( $H_2O_2$ ), а наличие высокой активности каталазы обеспечивает нейтрализацию последнего. Очевидно такая метаболическая ситуация свидетельствует об участии этого антиоксидантного фермента в поддержании определенного уровня свободных радикалов.

Небезинтересным можно считать то обстоятельство, которое обнаружено нами при определении метаболита мелатонина (6-COMT), – уровень его относительно нормы изменился, при I-II стадии заболевания, но обнаружены также достоверные различия его содержания между I-II и III-IV стадией НГЭ. Это имеет значение в формировании клинических проявлений. В процессе свободнорадикальных реакций в организме наряду с  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  образуется еще более агрессивный радикал – гидроксидрадикал ( $OH^\bullet$ ) – главный инициатор ПОЛ. В отличие от  $O_2^-$  и  $H_2O_2$  для защиты от гидроксидрадикала нет специфических ферментных систем. В последнее время на роль специфического антиоксиданта

для ОН<sup>•</sup> предполагается мелатонин (Терентьев А.А., 2006; Sosa V. et al., 2012). В нашем исследовании установлено, что секреция мелатонина у женщин с начальной стадией НГЭ достоверно снижена относительно контроля. Это дает основание предполагать, что нарушение продукции мелатонина лежит в основе изменения свободнорадикальных процессов, инициирующих воспалительный процесс у женщин как с I-II, так и III-IV стадией НГЭ.

Таким образом, мы склонны считать изменение (снижение) секреции мелатонина индуктором свободнорадикальных процессов, а, следовательно, и формирования НГЭ. Гидроксидрадикал, 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.

Повышение активности антиоксидантного фермента каталазы как в сыворотке крови при I-II стадии, 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 эндометриодные 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 двухкратным 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-SOMT 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 наружного генитального эндометриоза и собственно лечения пациенток с установленным диагнозом эндометриоза.

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 СОКРАЩЕНИЙ**

<b>АКМ</b>	активированные кислородные метаболиты
<b>АОС</b>	антиоксидантная система
<b>AFS</b>	американское общество фертильности
<b>а-ГнРГ</b>	агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
<b>ADMA</b>	асимметричный диметиларгинин
<b>АКМ</b>	активированные кислородные метаболиты
<b>АФК</b>	активные формы кислорода
<b>ВЗОМТ</b>	воспалительные заболевания органов малого таза
<b>ВАШ</b>	визуально-аналоговая шкала
<b>ГИОМТ</b>	гидроксииндол-О-метилтрансфераза
<b>ИЛ (IL)</b>	интерлейкин
<b>ИППП</b>	инфекции, передаваемые половым путем
<b>ИКСИ</b>	интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	интерферон $\gamma$
<b>GSTM1</b>	ген глутатион-s-трансферазы
<b>КОК</b>	комбинированные оральные контрацептивы
<b>КАТ</b>	каталаза
<b>ЛПОН</b>	липопротеины очень низкой плотности
<b>ЛПНП</b>	липопротеины низкой плотности
<b>МТ</b>	мелатонин
<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>ПЖ</b>	перитонеальная жидкость
<b>ПОЛ</b>	перекисное окисление липидов



<b>СОД</b>	супероксиддисмутаза
<b>СА-125</b>	опухолевоассоциированный антигена
<b>СХЯ</b>	супрахиазматические ядра
<b>СЭФР</b>	сосудистый эндотелиальный фактор роста
<b>CD105</b>	эндоглин
<b>s-ICAM1</b>	молекула межклеточной адгезии
<b>ТФР<math>\beta</math>1</b>	трансформирующий фактор роста $\beta$ 1
<b>TGF<math>\beta</math>1</b>	
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	фактор некроза опухоли- $\alpha$
<b>ФНО-<math>\beta</math>1</b>	фактор некроза опухоли- $\beta$ 1
<b>УЗИ</b>	ультразвуковое исследование
<b>VEGF</b>	сосудисто-эндотелиальный фактор роста
<b>ЦНС</b>	центральная нервная система
<b>ЭКО</b>	экстракорпоральное оплодотворение
<b>ЭКЯ</b>	эндометриоидные кисты яичников
<b>ЭФР</b>	эпидермальный фактор роста
<b>6-СОМТ</b>	6-сульфатоксимелатонин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Агаркова, Т. А. Полиморфизм гена TGFB при эндометриоз-ассоциированном бесплодии [Текст] / Т. А. Агаркова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – С. 241–44.

2.Адамян, Л. В. Состояние ооцит-фолликулярной системы яичников женщин с эндометриозом [Текст] / Л. В. Адамян, Л. Ф. Курило, К. Н. Арсланян, И. Ю. Шуляк // Международный конгресс по репродуктивной медицине, 4-й. Проблемы репродукции. – 2010. – С. 164–165.

3.Адамян, Л. В. Бифазный потенциал статинов в отношении очагов эндометриоза в эксперименте [Текст] / Л. В. Адамян, М. Т. Гулиев, О. В. Зайратьянц, К. Н. Арсланян // Проблемы Репродукции. V международный конгресс по репродуктивной медицине. Спец. Выпуск. – 2011. – С. 123–124.

4.Адамян, Л. В. Значение системы антиоксидантной защиты в патогенезе и лечении больных с генитальным эндометриозом [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян // Российский вестник акушера-гинеколога. – Том 8, №6. – 2008. – С. 20–23.

5.Адамян, Л. В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза [Текст] / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, Е. С. Тихонова, С. О. Антонова // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 78–81.

6.Адамян, Л. В. Нарушение транспорта железа и антиоксидантная защита при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, В. А. Сереженков, М. М. Сонова, А. А. Осипова, К. Н. Арсланян, Е. Л. Яроцкая, О. Н. Поддубная // Проблемы репродукции. Специальный выпуск, Технологии XXI века в гинекологии. – 2008. – С. 84.

7.Адамян, Л. В. Нарушение транспорта железа и его роль в формировании окислительного стресса при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, В. А. Сереженков, М. М. Сонова, А. А. Осипова, К. Н. Арсланян, Е. Л. Яроцкая, О. Н. Поддубная // Проблемы репродукции. – 2009. – Том 15, №3. – С. 74–78.

8. Адамян, Л. В. Общие тенденции в изменении репродуктивного здоровья женщин на примере одного из городов Московской области [Текст] / Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, Н. Н. Кириленко // Материалы VIII международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2014. – С. 5–6.

9. Адамян, Л. В. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз (обзор литературы) [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, М. М. Сонова, А. А. Осипова, К. Н. Арсланян, О. Н. Поддубная // Проблемы репродукции. – 2008. – Том 14, №4. – С. 6–9.

10. Адамян, Л. В. Применение антиоксидантных и противовоспалительных средств в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Поддубная // Материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2009. – С. 162.

11. Адамян, Л. В. Роль железосвязывающих белков крови в антиоксидантной защите и их связь с генитальным эндометриозом [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Бургова, В. А. Сереженков, М. М. Сонова, А. А. Осипова, К. Н. Арсланян, О. Н. Поддубная // Акушерство и гинекология. – №5. – 2009. – С. 37–40.

12. Адамян, Л. В. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза [Текст] / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 1–12.

13. Адамян, Л. В. Сравнительная оценка эффективности действия различных доз статинов на очаги эндометриоза при его экспериментальной модели [Текст] / Л. В. Адамян, М.Т. оглы Гулиев, О. В. Зайратьянц, К. Н. Арсланян, Ю. В. Максимова // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 91–96.

14. Адамян, Л. В. Эволюция гормональной терапии эндометриоза [Текст] / Л. В. Адамян, А. А. Осипова, М. М. Сонова // Проблемы репродукции. – 2006. – №5. – С. 11 – 16.

15. Адамян, Л. В. Эндометриозы [Текст] / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков, Е. Н. Андреева // Руководство для врачей. - М: Медицина, 2006. – 416 с.

16. Алексинская, Е. С. Функциональное состояние клеток с цитотоксической активностью у женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст] автореф. дис. ....канд. мед. наук: 14.01.01 / Алексинская Евгения Сергеевна. – Иваново, 2013. – 24 с.

17. Андреева, Е. Н. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом ГнРГ. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования [Текст] / Е. Н. Андреева, Е. Л. Яроцкая, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2011. – №2. – С. 50–62.

18. Анисимов, В. Н. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин [Текст] / В. Н. Анисимов, И. А. Виноградова. – СПб.: Издательство «Система», 2008. – 44 с.

19. Анциферова, Ю. С. Изменение экспрессии генов регулирующих инвазивность и апоптоз клеток эутопическом и эктопическом эндометрии женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Ю. С. Анциферова, Н. Ю. Сотникова, Е. С. Филлипова, Д. Н. Шишков // Аллергология и иммунология. – 2009. – № 2. – С. 252–253.

20. Анциферова, Ю. С. Роль иммунных факторов в развитии бесплодия при эндометриозе [Текст] / Ю. С. Анциферова, Н. Ю. Сотникова, Л. В. Посисеева, Д. Н. Шишкова // Материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2009. – С. 269.

21. Анциферова, Ю. С. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в развитии наружного генитального эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / [Текст] Ю. С. Анциферова, Л. В. Посисеева, А. Л. Шор // Акуш. и гин. – 2003. – № 1. – С. 41–44.

22. Аржанова, О. Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности [Текст] / О. Н. Аржанова, И. М. Кветной, А. В. Кузнецова, А. В. Колобов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55, Вып. 1. – С. 44–49.

23. Арутюнян, А. В. Влияние геропротекторных пептидов на свободнорадикальные процессы [Текст] / А. В. Арутюнян, Л. С. Козина // Тез. докл. 4-ой Крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии». – Судак, Крым, Украина, 2008. – С. 7– 8.

24. Арушанян, Э. Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина / Э. Б. Арушанян // Эксперим. и клин. Фармакология. – 2012. – №5. – С. 44–49.

25. Арушанян, Э. Б. Противовоспалительные возможности мелатонина [Текст] / Э. Б. Арушанян, С. С. Наумов // Клиническая медицина, 2013. – №7. – С. 18–22.

26. Арушанян, Э. Б. Современные представления о происхождении циркадианных колебаний деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии [Текст] / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. – 2012. – №4. – С. 11–17.

27. Арушанян, Э. Б. Уникальный мелатонин / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2006. – 400 с.

28. Афифи, А. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ: Пер. с англ. [Текст] / А. Афифи, С. Эйзен – М.: Мир, 1982. – 486 с.

29. Бабушкина, А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины [Текст] / А. В. Бабушкина // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – №74(XI/XII). - С. 43-48.

30. Бабышкина, Н. Н. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$ 1 в патогенезе рака молочной железы [Текст] / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева, В. В. Волкоморов, А. А.Уфандеев, Е. М. Слонимская // Сибирский Онкологический Журнал. – 2010. – №6(42). — С. 63–70.

31. Барабой, В. А. Биоантиоксиданты [Текст] / В. А. Барабой. – Киев: Книга плюс. – 2006. – 462 с.

32. Баранов, В. С. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике [Текст] / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Н. Ю. Швед, Н. Л. Крамарева // Под ред. А. Б. Масленникова. – Новосибирск: Альфа Виста, 2004. – 160с.

33. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / под. ред. В. С. Баранова. – СПб. – 2009. – 527с.
34. Баскаков, В. П. Эндометриозная болезнь [Текст] / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира // Санкт-петербург: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
35. Бачурина, С. М. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин. Пути решения проблемы [Текст] / С. М. Бачурина, А. И. Гус, М. Б. Хамошина, М. А. Семедяева и соавт. // Сиб. мед. журнал Иркутск. – 2011. – Т.105, №6. – Ч.1. – С. 83–85.
36. Белоцерковцева, Л. Д. Молекулярные и генетические звенья патогенеза эндометриоза /Л. Д. Белоцерковцева, А. И. Давыдов, В. В. Панкратов, О. Н. Чебан, И. О. Карпова, В. Э. Мехдиев // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – №2. – С. 50–56.
37. Беспярых, А. Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А. Ю. Беспярых, О. В. Бурлакова, В. А. Бурлакова, В. А. Голическов // Успехи соврем. Биологии. – 2010. – №5. – С. 487–496.
38. Болевич, С. Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) [Текст] / С. Б. Болевич. – М.: Медицина, 2006. – 256 с.
39. Боярский, А. Я. Общая теория статистики [Текст] / А. Я. Боярский, А. Г. Громько. – М.: Московский университет, 1985. – 376 с.
40. Брагин, Б. И. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов и активации Т-хелперов на системном и локальном уровнях у женщин репродуктивного возраста при различных формах генитального эндометриоза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Брагин Борис Игоревич. – Иваново, 2004. – 19 с.
41. Бургова, Е. Н. Экспериментальный эндометриоз и динитрозольные комплексы железа [Текст] / Е. Н. Бургова, Л. В. Адамян, А. Ф. Ванина // Материалы VIII Международного конгресса по Репродуктивной Медицине. – Москва. – 2013. – С. 315–316.

42. Бурлев, В. А. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза [Текст] / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, Н. А. Ильясова, А. С. Гаспаров, А. В. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 10–18.

43. Бурлев, В. А. Апоптоз и пролиферативная активность в эндометрии при перитонеальном эндометриозе [Текст] / В. А. Бурлев, С. В. Павлович, Н. А. Ильясова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Том 141, №2. – С. 165–168.

44. Бурлев, В. А. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза [Текст] / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, Н. А. Ильясова, А. С. Гаспаров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 64–70.

45. Бурлев, В. А. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при ретроцервикальном эндометриозе [Текст] / В. А. Бурлев, С. А. Гаспарян, С. В. Павлович, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2002. – №6. – С. 44–47.

46. Бурлев, В. А. Про- и антиинфламаторная активность у больных с перитонеальной формой эндометриоза и спайками брюшины малого таза [Текст] / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, Н. А. Ильясова, А. В. Бурлев, А. С. Гаспаров // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 6–11.

47. Бурлев, В. А. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза [Текст] / В. А. Бурлев, М. А. Шорохова, Т. Е. Самойлова // Consilium Medicum. – Том 9, №6. – 2007. – С. 8–12.

48. Бурлев, В. А. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза [Текст] / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, Е. Дубинская // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 7–14.

49. Бурлев, В. А. Хирургическое лечение больных с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием [Текст] / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, А. А.

Торгомян // Проблемы репродукции. Спец. Выпуск, «Технологии XXI века в гинекологии». – 2008. – С. 85.

50. Ванин, А. Ф. Динитрозольные комплексы железа с тиолатными лигандами как основа для создания лекарств разнообразного действия [Текст] / А. Ф. Ванин, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции, Спец. выпуск, Технологии XXI века в гинекологии. – 2008. – С. 86–89.

51. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений [Текст] / Л. В. Ванько, В. Г. Сафронова, Н. К. Матвеева, Г. Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. – С. 260.

52. Васильев, Л. Е. Проблема спайкообразования в гинекологии [Текст] / Л. Е. Васильев, В. А. Кулавский, В. В. Архипов / Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. – Москва. – 2009. – С. 269 – 270.

53. Волкова, А. В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у женщин с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом или хроническим сальпингитом [Текст] / А. В. Волокова, С. Б. Назаров, Л. В. Посисеева, О. Г. Ситникова, А. К. Красильникова, М. М. Клычева, А. О. Назарова, Г. Н. Кузьменко // Проблемы репродукции. V международный конгресс по репродуктивной медицине. Спец. Выпуск. – 2011. – С. 98–99.

54. Гайдышев, И. Анализ и обработка данных [Текст] / И. Гайдышев. – СПб. – 2001. – 181с.

55. Гланц, С. StantonGlantz Медико-биологическая статистика. Практика [Текст] / С. Гланц. – 1999. – 462 с.

56. Гудков, Г. В. Активность перитонеальных фагоцитов и перекисное окисление липидов в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом / Г. В. Гудков, Р. А. Ханферян // Вестник муниципального здравоохранения. Электронное периодическое издание. – 2009. – №3(1).



57. Гуревич, М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции [Текст] / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – №3. – С. 23–29.

58. Дамиров, М. М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин [Текст] / М. М. Дамиров. - М.: Бином-Пресс, 2010. – 192 с.

59. Денисова, В. М. Роль ароматазной активности при наружном генитальном эндометриозе [Текст] / В. М. Денисова, В. В. Потин, М. И. Ярмолинская // Мать и дитя. Материалы XIII Всероссийского научного форума. - Москва. – 2012. – С. 250–251.

60. Дмитриенко, Н. П. Влияние акцепторов оксида азота на критериальнозначимые биохимические показатели у крыс с нитратной нагрузкой [Текст] / Н. П. Дмитриенко, С. В. Снов, Л. Н. Смердова и соавт. // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – №1. – С. 24–28.

61. Донцов, В. И. Активные формы кислорода, как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении [Текст] / В. И. Донцов, В. Н. Крутко, Б. М. Мрикаев, С. В. Уханов // Тр. ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50–59.

62. Душкин, М. И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа [Текст] / М. И. Душкин, Е. Н. Кудинова, Я. Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, №2. – С. 18–25.

63. Евдокимова, В. В. Полиморфизм гена GSTM1 у больных с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / В. В. Евдокимова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 14, №3. – С. 78-80.

64. Ельский, В. Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова / Журн. АМН України. – 2008. – Т.14, №1. – С. 51–62.

65. Ермолова, Н. В. Особенности гомеостаза ростовых факторов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Н. В. Ермолова // Известия ВУЗов. Спец выпуск. – 2006. – С. 54–57.

66. Ермолова, Н. В. Патогенетическая роль эндотелиальных факторов и половых гормонов в формировании наружного генитального эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога [Текст] / Н. В. Ермолова. – 2008. – Том 8, № 3. – С. 29–32.

67. Ермолова, Н. В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста [Текст]: автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.01 / Ермолова Наталья Викторовна. – Ростов-на-Дону, 2009. – 26 с.

68. Заводнов, О. П. Влияние частичной световой депривации на вегетативный, сомнологический, эндокринный и психоэмоциональный статус женщин климактерического возраста [Текст]: автореф. дис. .... канд. мед. наук: 03.03.01 / Заводнов Олег Павлович. – Майкоп, 2013. – 25 с.

69. Зайратьянц, О. В. Ангиогенная активность в эндометрии при генитальном эндометриозе [Текст] / О. В. Зайратьянц, Л. В. Адамян, М. М. Сонова, И. П. Борзенкова // Проблемы репродукции, Спец. выпуск, Технологии XXI века в гинекологии. – 2008. – С. 96.

70. Закуцкий, А. Н. Аргинин в эндокринной системе /А. Н. Закуцкий, Т. Ф. Субботина // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. – 2005. – №1. – С. 7–12.

71. Занозина, О. В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности [Текст] / О. В. Занозина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С.104–112.

72. Звягина, Т. В. Методы изучения метаболизма оксида азота / Т. В. Звягина, И. Е. Белик, Т. В. Аникеева, Е. А. Губанова, Е. Д. Якубенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2011. – Том 5, №2. – 253–257.

73. Зинчук, В. В. NO как лиганд, определяющий кислородсвязывающие свойства крови [Текст] / В. В. Зинчук // Матер. Междунар. Симпоз. «Активные формы кислорода, азота и хлора в регуляции клеточных функций в норме и при патологии». – Гродно. – 2006. – С. 89-93.

74. Исхаков, Г. М. Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты, у женщин с репродуктивной патологией [Текст] / Г. М. Исхаков, Т. В. Викторова, Ш. Н. Галимов // Проблемы репродукции. – 2010. – Т. 16, №4. С. 16–19.

75. Ищенко, А. И. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза [Текст] / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, И. В. Станоевич, А. А. Бахвалова, Ю. А. Ромаданова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 67–73.

76. Карпова, И. О. Антиоксидантный статус больных аденомиозом / И. О. Карпова, В. В. Панкратов, А. И. Давыдов // Проблемы репродукции спец. выпуск. – 2011. – С. 136.

77. Качалина, Т. С. Окислительный стресс при наружном генитальном эндометриозе в сочетании с гипотиреозом /Т. С. Качалина, Л. Г. Стронгин, М. В. Семерикова, Л. Д. Андосова // Медицинский Альманах. – 2010. – №2. – С. 114–117.

78. Качалина, Т. С. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза [Текст] / Т. С. Качалина, М. В. Семириков, Л. П. Стронгина // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С. 117–122.

79. Кветная, Т. В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии [Текст] / Т. В. Кветная, И. В. Князькин, И. М. Кветной. – СПб., ДАЕН, 2005. – 142с.

80. Кеелет, Е. П. Бесплодие неясного генеза: фокус современных научных исследований (обзор литературы) [Текст] / Е. П. Кеелет, И. Е. Корнеева, А. В. Шуршалина // Проблемы репродукции. – 2010. – Т.16, №1. – С. 32–35.

81. Ковальзон, В. М. Мелатонин – без чудес [Текст] / В. М. Ковальзон // Природа. – 2004. – №2. – С. 25 – 30.

82. Коган, А. Х. Модулированная роль  $CO_2$  в действии активных форм кислорода [Текст] / А. Х. Коган, С. В. Грачев, С. В. Елисеева. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2006. – 224 с.

83. Коган, Е. А. Механизмы и пути генерализации эндометриозной болезни [Текст] / Е. А. Коган, Н. Б. Парамонова, Н. В. Низяева, Л. С. Ежова, Н. М. Файзуллина // Материалы VIII Международного конгресса по Репродуктивной Медицине. – Москва. – 2013. – С. 326–328.

84. Коган, Е. А. Патология ниш тканевых стволовых клеток в развитии заболеваний репродуктивной системы женщин [Текст] / Е. А. Коган // Материалы VIII Международного конгресса по Репродуктивной Медицине. – Москва. – 2013. – С. 328-329.

85. 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. – Том LXI, Спец. Выпуск. – 2012. – С. 28–29.

86. Кондратьева, П. Г. Содержание ангиогенных и провоспалительных факторов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом и эндометриозных гетеротопиях [Текст] / П. Г. Кондратьева, Д. И. Соколов, М. И. Ярмолинская // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4–5. – С. 409.

87. Кузнецова, И. В. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в диагностике и лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [Текст] / И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – №50. – 2012. – С. 22–26.

88. Кулаков, В. И. Гинекология: национальное руководство [Текст] / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 456 с.

89. Кундохова, М. С. Раннее прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриозов с использованием диагностических таблиц [Текст] / М. С. Кундохова, Р. В. Павлов // Мать и дитя. Материалы XI Всероссийского научного форума. – Москва, МВЦ «Крокус Экспо». – 2010. – С. 421–422.

90. Куценко, И. И. Клинико-морфологическая диагностика и особенности лечения различных по активности форм генитального эндометриоза [Текст]:

автореф. дис. ... д-ра мед. наук: / Куценко Ирина Игоревна. – Краснодар, 1995. – 49 с.

91. Лакин, Г. Ф. Биометрия [Текст] / Г. Ф. Лакин. – М. – 1990. – 352 с.

92. Леваков, С. А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении [Текст] / С. А. Леваков, М. Б. Хамошина. – М.: StatusPraesens, 2012. – 16 с.

93. Линде, В. А. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза (обзор литературы) [Текст] / В. А. Линде, Н. А. Татарова, Н. Е. Лебедева, О. И. Гришанина // Проблемы репродукции. – 2008. – Том 14, №3. – С. 68–72.

94. Линькова, Н. С. Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при старении [Текст] / Н. С. Линькова, В. О. Полякова, А. В. Трофимов, Н. Н. Севостьянова, И. М. Кветной // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 543–546.

95. Логинова, О. Н. Клинические особенности наружного генитального эндометриоза [Текст] / О. Н. Логинова, М. М. Сонова // Акушерство Гинекология Репродукция. – 2011. – Т. 5, №3. – С. 5–9.

96. Макаренко, Л. В. Клинический опыт реабилитации женщин с болевым синдромом при наружном генитальном эндометриозе, обследованных по поводу бесплодия [Текст] / Л. В. Макаренко, И. И. Кравцов, В. А. Крутова // Мать и дитя. Материалы XIII Всероссийского научного форума. – Москва. – 2012. – С. 298–299.

97. Максимова, Ю. В. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при распространенных формах генитального эндометриоза [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Максимова Юлия Владимировна. – М., 2010. – 26 с.

98. Маланова, Т. Б. К вопросу о реабилитации больных эндометриозом [Текст] / Т. Б. Маланова, М. В. Ипатова, Н. Н. Стеняева, И. А. Аполихина // Материалы VIII Международного конгресса по Репродуктивной Медицине. – Москва. – 2013. – С. 335–337.

99. Малышкина, А. И. Влияние препарата ликопид на иммунологические показатели женщин с бесплодием при «малых» формах наружного генитального

эндометриоза: связь с восстановлением репродуктивной функции [Текст] / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, С. В. Романова, А. К. Красильникова, Ю. С. Анциферова // *Мать и дитя. Материалы XIII Всероссийского научного форума*. – Москва. – 2012. – С. 301–302.

100. Малышкина, А. И. Иммуномодуляторы в лечении наружного генитального эндометриоза [Текст] / А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова, Ю. С. Анциферова // *Мать и дитя. Материалы XI Всероссийского научного форума*. – Москва. МВЦ «Крокус Экспо». – 2010. – С. 439–440.

101. Манухина, Е. Б. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства [Текст] / Е. Б. Манухина, Н. А. Виноградов // *Тер арх.* – 2005. – №1. – С. 82–87.

102. Марченко, Л. А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) [Текст] / Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // (*Сборник статей по эндометриозу*). – Проблемы репродукции. – 2011. – С. 20–25.

103. Марченко, Л. А. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозной терапии) [Текст] / Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 171–175.

104. Махмудова, Г. М. Роль некоторых факторов перитонеальной жидкости в патогенезе эндометриоза [Текст] / Г. М. Махмудова, А. В. Попов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2004. – №2. – С. 27–30.

105. Махмудова, Г. М. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в прогрессировании спаечного процесса [Текст] / Г. М. Махмудова, А. Б. Погорелова // *Материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине*. – 2009. – С. 199.

106. Мелатонин: теория и практика / под ред. С. И. Рапопорт, В. А. Голиченко. – Москва. – 2009. – 99 с.

107. Меньщикова, Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты [Текст] / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

108. Молотков, А. С. Опыт применения ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза [Текст] / А. С. Молотков, М. И. Ярмолинская, В. Ф. Беженарь // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, Спец. Выпуск. – С. 60–61.

109. Молотков, А. С. Патогенетическое обоснование и оценка эффективности применения ингибиторов ароматазы в терапии генитального эндометриоза [Текст] / А. С. Молотков, М. И. Ярмолинская, В. Ф. Беженарь, И. М. Кветной // Мать и дитя. Материалы XIII Всероссийского научного форума. Москва. – 2012. – С. 313–314.

110. Павлов, Р. В. Использование ронколейкина в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза [Текст] / Р. В. Павлов, С. А. Сельков, А. Р. Пыдра, М. С. Кундохова // Мать и дитя. Материалы XI Всероссийского научного форума. – Москва. МВЦ «Крокус Экспо». – 2010. – С. 470–471.

111. Павлов, Р. В. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Р. В. Павлов, В. А. Аксененко, С. А. Сельков, Э. К. Айламазян // Акушерство и гинекология. – 2009. – №1. – С. 36–40.

112. Павлов, Р. В. Уровень цитокинов в перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Р. В. Павлов, С. А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Том LVII, Выпуск 4. – С. 55–59.

113. Палкин, Н. Б. Образовательные инициативы [Текст] / Н. Б. Палкин // BaseGroupLabs. – 2005—2010. – 13 с.

114. Печеникова, В. А. К вопросу о злокачественной опухолевой трансформации генитального эндометриоза [Текст] / В. А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Том LX, Спец. Выпуск. – С. 63–65.

115. Печеникова, В. А. К вопросу о нозологической значимости и правомочности использования термина «эндометриозидная болезнь» [Текст] / В. А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Том LXI, Выпуск 5. – С. 122–131.

116. Печеникова, В. А. Особенности пролиферативной активности и уровня апоптоза при различных видах эндометриозной болезни [Текст] / В. А. Печеникова // *Мать и дитя. Материалы XI Всероссийского научного форума*. – Москва. МВЦ «Крокус Экспо». – 2010. – С. 476–477.

117. Поддубная, О. Н. Показатели окислительного стресса у женщин с наружным генитальным эндометриозом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Поддубная Ольга Николаевна. – М., 2009. – 26 с.

118. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства [Текст] / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // *Тер арх.* – 2005. – №1. – С. 82–87.

119. Проект «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» Клинические рекомендации по ведению больных [Текст]. – Москва, 2013. – С. 58.

120. Радзинский, В. Е. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем [Текст] / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина // *Фарматека*. – 2009. – №9 (183). – С. 64–67.

121. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О. Ю. Реброва. – М. – 2003. – 306 с.

122. Репина, М. А. Клинический опыт применения метода абдоминальной декомпрессии у беременных [Текст] / М. А. Репина, Б. Н. Новикова, И. Р. Гайдуков // *Акуш. и женск. болезни*. – 2001. – №4. – С. 17–21.

123. Сельков, С. А. Иммунопатогенез и иммуноориентированная терапия эндометриоза [Текст] / С. А. Сельков, Р. В. Павлов, М. И. Ярмолинская // *Сборник материалов VI Российско-германского конгресса по акушерству и гинекологии*. – Калининград. – 2014. – С. 11–12.

124. Сельков, С. А. Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / С. А. Сельков, М. И. Ярмолинская, О. В. Павлов, Д. И. Соколов, В. В. Григорьева, Н. Л. Крамарева, Н. Г. Солодовникова, Д. А. Ниаури // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2005. – Том LIV, Выпуск 1. – С. 20–28.



125. Семерикова, М. В. Особенности течения наружного генитального эндометриоза при гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста [Текст] автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Семерикова Марина Владимировна. – Иваново, 2011. – 27 с.

126. Соколов, Д. И. Исследование цитокинового профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / Д. И. Соколов, Н. Г. Солодовникова, О. В. Павлов, Д. А. Ниаури, Н. Н. Волков, С. А. Сельков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Том 140, № 11. – С. 552–555.

127. Соколов, Д. И. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести [Текст] / Д. И. Соколов, П. Г. Кондратьева, М. И. Ярмолинская, Н. Л. Крамарева, А. В. Селютин, В. В. Рулев, Д. А. Ниаури, С. А. Сельков // Медицинская иммунология. – 2007. – Том 9, №1. – С. 1–106.

128. Сонова, М. М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01 / Сонова Марина Мусабиевна. – М., 2009. – 52 с.

129. Сонова, М. М. Медико-социальные аспекты эндометриоза [Текст] / М. М. Сонова, Е. С. Тихонова, О. Н. Логинова, К. Н. Арсланян и соавт. // Проблемы репродукции. V международный конгресс по репродуктивной медицине. – Спец. Выпуск. – 2011. – С. 153–154.

130. Сонова, М. М. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств [Текст] / М. М. Сонова, Н. Арсланян, О. Н. Логинова, Ю. В. Максимова и соавт. // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии. - Москва. – 2010. – С. 163–164.

131. Сонова, М. М. Участие макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза [Текст] / М. М. Сонова, Л. Ф. Диденко, С. А. Антонова, Т. Е. Сихонова, А. А. Осипова, К. Н. Арсланян // Проблемы репродукции. V

международный конгресс по репродуктивной медицине. – Спец. Выпуск. – 2011. – С. 152–153.

132. Сонова, М. М. Эндометриоз и рак яичников [Текст] / М. М. Сонова, Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – №3. – С. 34–40.

133. Степанов, Ю. М. Аргинин в медицинской практике [Текст] / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филлипова / Журн. АМН України. – 2004. – №10(1). – С. 340 – 352.

134. Супрун, С. В. Активация свободно-радикального окисления как фактор риска повреждения клеточных мембран эритроцитов при осложненном течении беременности [Текст] / С. В. Супрун, О. А. Лебедько, В. К. Козлов // Таврический медико-биологический вестник, 2011. – Том 14, №3. – Ч. 1(55). – С. 231–234.

135. Татарчук, Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза [Текст] / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная Эндокринология. – 2013. – №3 (11). – С. 36–42.

136. Тезиков, Ю. В. Биоритмологический подход к оценке состояния фетоплацентарного комплекса и новорожденных / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №12 (52). – С. 152-159.

137. Тезиков, Ю. В. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности [Текст] автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ю. В. Тезиков. – Самара. – 2013. – 52 с.

138. Чернуха, Г. Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия [Текст] / Г. Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – №5. – С. 83–89.

139. Чернышова, И. В. Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом / И. В. Чернышова, Е. А. Сандакова, А. А. Шутов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 70–75.

140. Чеснокова, Н. П. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах [Текст] / Н. П. Чеснокова, Е. В.

Понакулина, М. Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – №7. – С. 29–36.

141. Чхаидзе, И. З. Особенности микроциркуляции матки с хроническими тазовыми болями при генитальном эндометриозе [Текст] / И. З. Чхаидзе, Д. А. Ниаури, Н. Н. Петрищев // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. XXIII Международный конгресс с курсом эндоскопии. – Москва. – 2010. – С. 166–167.

142. Шатило, В. Б. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином / В. Б. Шатило, Е. В. Бондаренко, И. А. Антонюк-Щеглова // Успехи геронтологии. – 2012. – № 25 (1). – С. 84–89.

143. Шварц, Я. Ш. Действие холестерина и агонистов гормональных ядерных рецепторов на продукцию трансформирующего фактора роста –  $\beta$  в макрофагах [Текст] / Я. Ш. Шварц, О. М. Хоценко, М. И. Душкин, Н. А. Феофанова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.148, №9. – С. 294–297.

144. Ширинг, А. В. Клинико-патогенетические особенности формирования эндометриоза яичников у пациенток репродуктивного возраста [Текст] автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ширинг Александр Владимирович. – Ростов-на-Дону, 2012. – 26 с.

145. Ярмолинская, М. И. Значение генетических и иммунологических факторов в патогенезе лечения генитального эндометриоза [Текст] / М. И. Ярмолинская, Н. Ю. Швед, Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов, С. А. Сельков // Мать и дитя. Материалы XI Всероссийского научного форума. – Москва. МВЦ «Крокус Экспо», 2010. – С. 573–574.

146. Ярмолинская, М. И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Том LVII, Выпуск 3. – С. 30–34.

147. Adamson, G. D. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation [Text] / G. D. Adamson, S. H. Kennedy, L. Hummelshoj / J. Endometriosis. – 2010. – №2. P. 3–6.
148. Agarwal, A. Role of oxidative stress in female reproduction [Text] / A. Agarwal, S. Gupta, A. Sharma // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2005. – Vol. 3. –P. 1–28.
149. Agarwal, A. Studies on Women's Health [Text] / A. Agarwal, N. Aziz, B. Rizk. – Human Press, New York. – 2013. – 361c.
150. Agil, A. Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats [Text] / A. Agil, R. J. Reiter, A. Jimenez-Aranda, M. Navarro-Alarcon, G. Fernandez-Vazquez // *J. Pineal. Res.* – 2012. – Vol.54, №4. – P. 381–8.
151. Akoum, A. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain [Text] / A. Akoum, M. Al- Akoum, A. Lemay, R. Maheux, M. Leboeuf // *Ferti Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1618–24.
152. Albarran, M. T. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light [Text] / M. T. Albarran, S. Lopez-Burillo, M. I. Pablos, R. J. Reiter, M.T. Agapito // *J Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30. – P. 227–33.
153. Alevizopoulos, A. Transforming growth factor-beta: the breaking open of a black box [Text] / A. Alevizopoulos, N. Mermoud // *Bioessays.* – 1997. – Vol. 19, №7. – P. 581–91.
154. Amaral, V. F. do Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis [Text] / V. F. do Amaral, S. P. Bydlowski, T. C. Peranovich et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Vol. 119. – P. 72–75.
155. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 [Text] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67 – P. 817–821.
156. Anisimov, V. N. Effects of exogenous melatonina review [Text] / V. N. Anisimov // *Toxicol Pathol.* – 2003. – Vol. 31, №6. – P. 589–603.

157. Anisimov, V. N. Light-at-Night-Induced Circadian Disruption, Cancer and Aging [Text] / V. N. Anisimov, I. A. Vinogradova, A. V. Panchenko, I. G. Popovich, M. A. Zabezhinski // *Current Aging Science*. – 2012. – Vol. 5, №3. – P. 170–177.
158. Artini, P. G. Endometriosis and angiogenic factors [Text] / P. G. Artini, M. Ruggiero, F. Papini, G. Simi, V. Cela, A. R. Genazzani // *Endometriosis – basic Concepts and Current Research Trends*. – 2012. – P. 183–210.
159. Barcena de Arellano, M. L. Influence of nerve growth factor in endometriosis associated symptoms [Text] / M. L. Barcena de Arellano, J. Arnold, G. F. Vercellino // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, №12. – P. 1202–12010.
160. Barrier, B. F. Immunology of endometriosis [Text] / B. F. Barrier // *Clin Obstet gynecol.* – 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 397–402.
161. Bedaiwy, M. A. Long-term management of endometriosis: Medical therapy and treatment of infertility [Text] / M. A. Bedaiwy // *SRM*. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 10–14.
162. Bedaiwy, M. A. Peritoneal fluid environment in endometriosis [Text] / M. A. Bedaiwy, T. Falcone // *Minerva Ginecologica*. – 2003. – Vol. 55. – P. 333–345.
163. Bellelis, P. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series [Text] / P. Bellelis, J. A. Jr Dias, S. Podgaec, M. Gonzales, E. C. Baracat, M. S. Abrao // *Rev Assoc Med Bras.* – 2010. – Vol. 56. – P. 467–471.
164. Berbic, M. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis [Text] / M. Berbic, L. Shuik, R. Markham, N. Tokushige, J. Zhou et al. // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 94. – P. 623-31.
165. Berbic, M. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis [Text] / M. Berbic, I. S. Fraser // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 88, № 2. – P. 149–155.
166. Berga, S. L. Melatonin reduces lipid peroxidation and membrane viscosity [Text] / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 6, №5. – P. 377.
167. Berga, S. L. The brain and the menstrual cycle [Text] / S. L. Berga // *Gynecol Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24, №10. – P. 537.

168. Bianco, B. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis [Text] / B. Bianco, G. M. Andre, F. L. Vilarino, C. Peluso, F. A. Mafra, D. M. Chrostofolini, C. P. Barbosa // *Human Immunology*. – 2012. – Vol. 73. – P. 306–315.

169. Bode-Boger, S. M. L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilatation in patients with critical limb ischemia: a randomized, controlled study [Text] / S. M. Bode-Boger, R. H. Boger, H. Alfke, D. Heinzl, D. Tsikas, A. Creutzig // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 85–90.

170. Bokor, K. C. A. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semiinvasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis [Text] / K. C. A. Bokor, L. Vercruyssen, A. Fassbender, O. Gevaert, A. Vodolazkaia, B. De Moor, V. Fulop, T. D. Hooghe // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, №12. – P. 3025–3032.

171. Borjigin, J. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity [Text] / J. Borjigin, L. S. Zhang, A. A. Calinescu // *Mol Cell Endocrinol*. – 2012. – Vol. 349. – №1. – P. 13–9.

172. Bourlev, V. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis [Text] / V. Bourlev, N. Iljasova, M. Olovsson, L. Adamyan, A. Larsson // *Fertility and Sterility*. – 2010. – T. 94, № 1. – P. 52–57.

173. Brosens, I. T. Endometriosis and reproductive life perinatal origin of endometriosis: a call for registration of neonatal uterine bleeding [Text] / I. Brosens, G. Benagiano // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. – Vol. 7, Supplement 1. – P. 33.

174. Bryan, N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development [Text] / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Front Biosci*. – 2009. – Vol. 14. – P. 1–18.

175. Bulun, S. E. Aromatase expression in women's cancers [Text] / S. E. Bulun, E. R. Simpson // *Adv Exp Med Biol*. – 2008. – Vol. 630. – P. 112–132.

176. Bulun, S. E. Endometriosis [Text] / S. E. Bulun // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 268–279.

177. Bulun, S. E. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol [Text] / S. E. Bulun, Y. H. Cheng, P. Yin, G. Imir, H. Utsunomiya, E. Attar et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2006. – Vol. 248. – P. 94–103.

178. Buorlev, V. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis [Text] / V. Buorlev, N. Iljasova, L. Adamyan, A. Larsson, M. Olovsson // *Fertil Steril.* – 2010. — Vol. 94. P. 52–7.

179. Burch, J. B. Melatonin, sleep, and shift work adaptation [Text] / J. B. Burch, M. G. Yost, W. Johnson, E. Allen // *J Occup Environ Med.* – 2005. – Vol. 47. – P. 893–901.

180. Busard, M. P. Magnetic resonance imaging in the evaluation of (deep infiltrating) endometriosis: the value of diffusion – weighted imaging [Text] / M. P. Busard, V. Mijatovic, C. van Kuijk et al. / *J. Magn. Reson Imaging.* – 2010. – Vol. 31, №5. – P. 1117 – 23.

181. Calabrese, V. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity [Text] / V. Calabrese, C. Mancuso, M. Calvani et al. // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2007. – Vol. 10. – P. 766–775.

182. Capobianco, A. Endometriosis, a disease of the macrophage [Text] / A. Capobianco, P. Rovere-Querini // *Front Immunol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 4–9.

183. Cayci, T. The levels of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in the rat endometriosis model [Text] / T. Cayci, E. O. Akgul, Y. G. Kurt, T. S. Ceyhan, I. Aydin, O. Onguru, H. Yaman et al. // *J. ObstetGynaecol Res.* – 2011. – Vol. 37, №8. – P. 1041–7.

184. Cetinkaya, N. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model [Text] / N. Cetinkaya, R. Attar, G. Yildirim, C. Ficicioglu, F. Ozkan, B. Yilmaz, N. Yesildaglar // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol. 291, №3. – P. 591–8.

185. Charles, O. A. Role of TGF- $\beta$ s in normal human endometrium and endometriosis [Text] / O. A. Charles et al. // *Human Reproduction.* – Vol. 25. – 2010. – P. 101–109.

186. Chatteraj, A. Melatonin formation in mammals: In vivo perspectives [Text] / A. Chatteraj, T. Liu, L. S. Zhang, Z. Huang, J. Borjigin // *Rev EndocrMetabDisord.* – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 237–243.

187. Cicinelli, E. Peritoneal fluid concentrations of progesterone in women are higher close to the corpus luteum compared with elsewhere in the abdominal cavity [Text] / E. Cicinelli, N. Einer-Jenseh, R. H. Hunter et al. // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 306–10.

188. Coccia, M. E. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate [Text] / M. E. Coccia, F. Rizzello, S. Gianfranco // *J Womens Helth (Larchmt).* – 2010. – Vol.19, №11. – P. 2063 – 9.

189. Cos, S. Melatonin modulates aromatase activity in MCF-7 human breast cancer cells [Text] / S. Cos, C. Martinez-Campa, M. D. Mediavilla, E. J. Sanchez-Barcelo // *J Pineal Res.* – 2005. – Vol. 38. – P. 136–142.

190. Darling, A. M. A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis [Text] / A. M. Darling, J. E. Chavarro, S. Malspeis, H. R. Harris, S. A. Missmer // *J Endometr.* – 2013. – Vol. 5, №1. – P. 17–26.

191. Debrock, S. In-vitro adhesion of endometrium to autologous peritoneal membranes: effect of the cycle phase and the stage of endometriosis [Text] / S. Debrock., V. Perre, C. Meuleman, P. Moerman, J. Hill, D'Hooghe // *Human reproduction.* – 2002. – Vol. 17, №10. – P. 2523–2538.

192. Elrod, J. W. Nitric oxide promotes distant organ protection: Evidence for an endocrine role of nitric oxide [Text] / J. W. Elrod, J. W. Calvert, S. Gundewar et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 11430-11435.

193. Esposito, E. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation [Text] / E. Esposito, I. Paterniti, E. Mazzon, P. Bramanti, S. Cuzzocrea // *J. Pineal. Res.* – 2010. – Vol. 49. – P. 321–331.

194. Evans, J. L. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes [Text] / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux, G. M. Grodsky // *Endocr Rev.* – 2002. – Vol. 23, №5. – P. 599–622.



195. Falcone, T. Clinical management of endometriosis [Text] / T. Falcone, D. I. Lebovic // *Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 691–705.

196. Fauconnier, A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications [Text] / A. Fauconnier, C. Chapron // *Hum Reprod Update.* – 2005. – Vol. 11. – P. 595–606.

197. Finas, D. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) as a pathogenetic factor in endometriosis [Text] / D. Finas, M. Huszar, A. Agic, S. Dogan, H. Kiefel et al. // *Hum Reprod.* – 2008. – Vol. 23, №5. – P. 1053–62.

198. Fourquet, J. Patient's report on how endometriosis affects Health, work, and daily life [Text] / J. Fourquet et al. // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 2424–2428.

199. Fuldeore, M. Surgical procedures and their cost estimates among women with newly diagnosed endometriosis: a US database study [Text] / M. Fuldeore, K. Chwalisz, S. Marx et. al. // *J Med Econ.* – 2011. – Vol. 14. – P. 115–123.

200. Gajbhiye, R. Identification and evaluation of new serum markers for early diagnosis of endometriosis [Text] / R. Gajbhiye, A. Sonawani, S. Khan, A. Suryawanshi, S. Kadam, N. Warty, V. Raut, V. Khole // *Human Reproduction репродукция человека.* – 2012. – №2 (26). – P. 35–45.

201. Gentilini, D. Анализ экспрессии генов в моноцитах периферической крови при эндометриозе выявлены, измененные при негинекологических хронических воспалительных заболеваниях [Text] / D. Gentilini, A. Perino, P. Vigano, I. Chiodo, G. Cucinella, A. M. Blasio, M. Busacca // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, №11. – P. 3109 – 3117.

202. Giudice, L. C. Endometriosis [Text] / L. C. Giudice // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2389–2398.

203. Goteri, G. Proangiogenic molecules, hypoxia-inducible factor-1 alpha and nitric oxide synthase isoforms in ovarian endometriotic cysts [Text] / G. Goteri, G. Lucanini, A. Zizzi, C. Rubini, R. Di Primio, A.L. Tranquilli, A. Ciavattini // *Virchows Arch.* – 2010. – Vol. 456, № 6. – P. 703 – 10.

204. Grammatikakis, I. Endometrium and ovarian cancer synchronous to endometriosis – a retrospective study of our experience of 7 years [Text] / I.

Grammatikakis, S. Lervoudis, N. Evangelinakis, V. Tziortzioti // *J Med Life*. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 76 – 9.

205. Grammatikakis, I. Prevalence of severe pelvic inflammatory disease and endometriotic ovarian cysts: a 7-year retrospective study [Text] / I. Grammatikakis, N. Evangelinakis / *Clin Exp Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 235–6.

206. Guardiola-Lemaître, B. Melatonin and the Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. Principles and Practice of Sleep Medicine [Text] / B. Guardiola-Lemaître et al. – Principles and Practice of Sleep Medicine. – 2011. – Vol. 36. – P. 420–430.

207. Guney, M. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin [Text] / M. Guney, B. Oral, N. Karahan, T. Mungan // *Fertil Steril*. – 2008. – Vol. – 89. – P. 934–942.

208. Gupta, S. Antioxidants and female reproductive pathologies / S. Gupta, N. Surti, L. Metterle, A. Chandra // *Arch. Med. Sci*. – 2009. – Vol. 5. – P. 151–73.

209. Gupta, S. Role of oxidative stress in endometriosis [Text] / S. Gupta, A. Agarwal, N. Krajcir, J. G. Alvarez // *Reprod Bio Med Online*. – 2006. – Vol. 13, №1. – P. 126–134.

210. Gupta, S. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers [Text] / S. Gupta, A. Agarwal, K. Sekhon et al. // *Minerva Ginecol*. – 2006. – Vol. 58. – P. 527–51.

211. Harada M. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study [Text] / M. Harada, Y. Osuga, G. Izumi, M. Takamura et al. // *Gynecol Enocrinol. Early Online*. – 2010. – P. 1–4.

212. Harada, T. Dienogest is as effective as intranasal buserelina acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial [Text] / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani, T. Aso et al. // *Fertil Steril*. – 2009. – P. 675–681.

213. Harris, H. A. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis [Text] / H. A. Harris , K. L. Bruner-Tran et al. // *Hum Reprod*. – 2005. – Vol. 20, №4. – P. 936–41.

214. Honda, H. Serial analysis of gene expression reveals differential expression between endometriosis and normal endometrium. Possible roles for AXL and SHC1 in the pathogenesis of endometriosis [Text] / Honda H., F. F. Barreto, J. Gogusev, D. Im Dwight, P. J. Morin // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2008. – Vol. 6. – P. 59–72.

215. Hsiao, K. Y. Pathological functions of hypoxia in endometriosis [Text] / K. Y. Hsiao, S. C. Lin, M. H. Wu, S. J. Tsai // *Front Biosci*. – 2015. – Vol. 1, №7. – P. 309–21.

216. Hughes, E. Ovulation suppression for endometriosis [Text] / E. Hughes, J. Brown., J. J. Collins, C. Farquhar, D. M. Fedorkow, P. Vandekerckhove // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2007. CD000155.

217. Iborra, A. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile women [Text] / A. Iborra, J. R. Palacio, P. Martinez // *Chem Immunol Allergy*. – 2005. – Vol. 88. – P. 150–62.

218. Jackson, L. W. Oxidative stress endometriosis [Text] / L. W. Jackson, S. E. Fchisterman, R. Dey-Rao, R. Browne, D. Armmstrong // *Hum Reprod*. – 2005. – Vol. 20. – P. 2014–20.

219. Jacobson, T. Z. Laparoscopic surgery for sub fertility associated with endometriosis [Text] / T. Z. Jacobson, J. M. Duffy, D. Barlow, C. Farquhar, P. R. Koninckx, D. Olive // *Cochrane database Syst Rev*. – 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.

220. Johnson, N. P. Consensus on current management of endometriosis [Text] / N. P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum Reprod*. – 2013. – Vol. 28, №6. – P. 1552–68.

221. Jolicoeur, C. Comparative effect of danazol and a GnRHagoniston monocyte chemotactic protein-1 expression by endometriotic cells [Text] / C. Jolicoeur, A. Lemay, A. Akoum // *Am J ReprodImmunol*. – 2001. – Vol. 45. – P. 86– 93.

222. Jolicoeur, C. Increasedexpression of monocyte chemotactic protein-1 in the endometrium of womenwith endometriosis. [Text] / C. Jolicoeur, M. Boutouil, R. Drouin, I. Paradis, A. Lemay, A. Akoum // *Am J Pathol*. – 1998. – Vol. 152. – P. 125 – 133.

223. Julio, J. L. Human Fetal membrane nitric oxide synthase [Text] / J. L. Julio, N. U. Gude, R. L. King // *Reprod. And Develop.* – 1995. – Vol. 7, № 6. – P. 1505–1508.

224. Kajihara, H. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal [Text] / H. Kajihara, Y. Yamada, S. Kanayama et al // *Gynecol Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 2 – P. 73–79.

225. Kalu, E. Cytokine profiles un serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis [Text] / E. Kalu, N. Sumar, T. Giannopoulos, P. Patel, C. Croucher, E. Sherriff et al. // *J Obstet Gynecol Res.* – 2007. – Vol. 33. – P. 490–5.

226. Kamath, M. S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility [Text] / M. S. Kamath, S. Bhattacharya / *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 729–738.

227. Kao, S. H. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutation with endometriosis [Text] / S. H. Kao, H. C. Huang, R. H. Hsieh, S. C. Chen, M. C. Tsai, C. R. Tzeng // *Ann N Y Acad Sci.* – 2005. – Vol. 1042. – P. 186–94.

228. Kennedy, S. H. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [Text] / S. H. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, T. D'Hooghe, G. Dunselman, R. Greb et al. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2698-704.

229. Khavinson, V. K. Molecular cellular mechanisms of peptide regulation of melatonin synthesis in pinealocyte culture [Text] / V. K. Khavinson, N. S. Linkova, I. M. Kvetnoy, T. V. Kvetnaia, V. O. Polyakova, H.-W. Korf // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2012. – Vol. 153, № 2. – P. 255-2.

230. Kildyushov, A. N. Lipid Peroxidation Processes in Women with Endometriosis [Text] / A. N. Kildyushov, O. Y. Kemaeva, E. Y. Vinogradova, E. N. Alexeeva // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 134.

231. Kim, M. K. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? [Text] / M. K. Kim, E. A. Park, H. J. Kim, W. Y. Choi et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2013. – Vol. 26, №1. – P. 22–9.

232. Kinugasa, S. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with

endometriosis [Text] / S. Kinugasa, K. Shinohara, A. Wakatsuki // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219, №2. – P. 784–8.

233. Kobayashi, H. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis [Text] / H. Kobayashi, Y. Yamada, S. Kanayama, N. Furukawa, T. Noguchi et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 39–52.

234. Korkmaz, A. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? [Text] / A. Korkmaz, R. J. Reiter // *J Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44, №1. – P. 41–44.

235. Koziróg, M., Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome [Text] / M. Koziróg, A. R. Poliwczak, P. Duchnowicz, M. Koter-Michalak, J. Sikora, M. Broncel // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 50, №3. – P. 261–6.

236. Kyama, C. M. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis [Text] / C. M. Kyama, L. Overbergh, A. Mihalyi et al. // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 301–10.

237. Kyama, C. M. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biological relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis [Text] / C. M. Kyama, L. Overbergh, S. Debrock, D. Valckx, S. Vander Perre, C. Meuleman et al. // *Ferti Steril.* – 2006. – Vol. 85. – P. 1667–75.

238. Langendonck, V. A. Oxidative stress and peritoneal endometriosis [Text] / V. A. Langendonck, F. Casanas-Roux, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 861–870.

239. Laschke, M. W. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle [Text] / M. W. Laschke, C. Giebels, M. D. Menger // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 628–36.

240. Laufer, M. R. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches [Text] / M. R. Laufer, J. Sanfilippo, G. Rose // *J. Pediatr. Adolesc Gynecol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 3–11.

241. Laufer, M. R. Approaches [Text] / M. R. Laufer, J. Sanfilippo, G. Rose // *J. Pediatr. Adolesc Gynecol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 3–11.

242. Lee, B. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium [Text] / B. Lee, H. Du, H. S. Taylor // Biol Reprod. – 2009. – Vol. 80. – P. 79 – 85.

243. Leyendecker, G. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR) [Text] / G. Leyendecker, L. Wildt // Horm Mol Biol Clin Investig. – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 125–42.

244. Leyendecker, G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium [Text] / G. Leyendecker, M. Herbertz, G. Kunz, G. Mall // Hum Reprod. – 2002. – Vol. 17, №10. – P. 2725–36.

245. Leyland, N. Endometriosis: Diagnosis and Management [Text] / N. Leyland, R. Casper, Ph. Laberge et al. // Clinical Practice guideline. JOGC. – 2010. – Vol. 32, № 7. – P. 1–27.

246. Liu, Y. G. Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta [Text] / Y. G. Liu, R. R. Tekmal, P. A. Binkley, H. B. Nair, R. S. Schenken, N. B. Kirma // Mol Hum Reprod. – 2009. – Vol. 15. – P. 665–73.

247. Lubos, E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis [Text] / E. Lubos, D. E. Handy, J. Loscalzo // Front. Biosci. – 2009. – Vol. 13. – P. 5323 – 5344.

248. Luciano, D. Adhesion reformation after laparoscopic adhesiolysis: where, what type, and in whom they are most likely to recur [Text] / D. E. Luciano, G. Roy, A. A. Luciano // J Minim Inv Gynecol. – 2008. – Vol. 15, №1. – P. 44–48.

249. Luft, F. C. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a preeclampsia molecule [Text] / F. C. Luft // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 3052–3054.

250. Lundberg, J. O. NO generation from nitrite and its role in vasculare control [Text] / J. O. Lundberg, E. Weitzberg // Arterioscler. Thoromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25, №5. – P. 915–922.

251. Lusidi, R. S. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on

the source of endometrial cells [Text] / R. S. Lusidi, C. A. Wurtz, M. Chrisco, P. A. Binkley, S. A. Shain, R. S. Schenken // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 287–291.

252. Macchi, M. M. Human pineal physiology and functional significance of melatonin [Text] / M. M. Macchi, J. N. Bruce // *Front Neuroendocrinol.* – 2004 – Vol. 25, №3–4. – P. 177–95.

253. Marroni, A. S. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms. [Text] / A. S. Marroni, I. F. Metzger, D. C. Souza-Costa, S. Nagasaki, V. C. Sandrim, R. X. Correa, F. Rios-Santos, J. E. Tanus-Santos // *Nitric Oxide.* – 2005. – Vol. 12, №3. – P. 177–82.

254. Marsden, P. A. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene [Text] / P. A. Marsden, H. H. Heng, S. W. Scherer et al. // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268, №23. – P. 17478–17488.

255. Marseglia, L. “High endogenous melatonin levels in critically ill children: a pilot study,” [Text] / L. Marseglia, S. Aversa, I. Barberi et al. // *Journal of Pediatrics.* – 2013. – Vol. 62. – P. 357–360.

256. Marseglia, L. Oxidative Stress-Mediated Damage in Newborns with Necrotizing Enterocolitis: A Possible Role of Melatonin [Text] / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti, S. Aversa, R. J. Reiter, P. et al. // *American Journal of Perinatology.* – 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1547328.

257. Marsh, E. E. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly [Text] / E. E. Marsh, M. R. Laufer // *Fertility and Sterility.* – 2005. – Vol. 83, №3. – P. 758–760.

258. May, K. E. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers [Text] / K. E. May, J. Villar, S. Kirtley et al. // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol.17. – P. 637–653.

259. May, K. E. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review [Text] / K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S. H. Kennedy, C. M. Becker // *Hum Reprod Update.* – 2010. – Vol. 16. – P. 651–674.

260. McLaren, J. F. Infertility and management of unexplained infertility [Text] / J. F. McLaren // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 39. – P. 4453–463.

261. Mcleod, B. S. Epidemiology of endometriosis an assessment of risk factors [Text] / B. S. Mcleod, M. G. Retzliff // Clin obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 53. – P. 389–396.

262. Mecha, E. TGF- $\beta$ s induce smad-dependent signaling and apoptosis in human endometrial and endometriotic cells [Text] / E. Mecha, C. O. A. Omwadhoo, D. Zoltan, H. R. Tinneberg, L. Konrad // Abstracts from 1 st European Congress of Endometriosis, Siena-Italy. – 2012. – P. 213–214.

263. Melo, A. S. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis [Text] / A. S. Melo, J. C. Rosa-e-Silva, O. B. Poli-neto, R. A. Ferriani, C. S. Vieira // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 93, №7. – P. 2433–2436.

264. Meuleman, C. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners [Text] / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws, C. Spiessens, D. Timmerman, T. D'Hooghe // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 92. – P. 68–74.

265. Mier-Cabrera, J. Quantitative and qualitative peritoneal immune profiles, T-cell apoptosis and oxidative stress-associated characteristics in women with minimal and mild endometriosis [Text] / J. Mier-Cabrera, L. Jimenez-Zamudio, E. Garcia-Latorre et al. // BJOG. – 2011. – Vol. 118, №1. – P. 6–16.

266. Mier-Cabrera, J. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet [Text] / J. Mier-Cabrera, T. Aburto-Soto, S. Burrola-Méndez, L. Jiménez-Zamudio, M. Tolentino, E. Casanueva, C. César Hernández-Guerrero // Reprod Biol Endocrinol. – 2009. – Vol. 7. – P 54–65.

267. Mitsube, K. Nitric oxide regulates ovarian blood flow in the rat during the periovulatory period [Text] / K. Mitsube, U. Zackrisson, M. Brannstrom // Hum Reprod. – 2002. – Vol.17. – P. 2509–2516.

268. Moncada, S. Nitric oxide and the vascular endothelium [Text] / S. Moncada, E. A. Higgs // Handb. Exp. Pharmacol. – 2006. – Vol.176. – P. 213-254.

269. Mueller, M. D. Endometriosis and pelvic pain: relationship between nerves and inflammation [Text] / M. D. Mueller, S. Imboden, K. Nirgianakis, N. Bersinger, B. D.



McKinnon // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. – 2015. – Vol. 7. – P. 42.

270. Mujoo, K. Role of nitric oxide signaling components in differentiation of embryonic stemcells into myocardial cells [Text] / K. Mujoo, V. G. Sharin, N. S. Bryan et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2008. – Vol. 105. – P. 18924–18929.

271. Murad, F. Nitric oxide and cycli guanosine monophosphate signaling in the eye (review) [Text] / F. Murad // *Can. J. Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 2, №2. – P. 291–294.

272. Na, Y. J. Peritoneal fluid from endometriosis patients switches differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages [Text] / Y. J. Na, J. O. Jin, M. S. Lee, M. G. Song, K. S. Lee, J. Y. Kwak // *J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 77, № 1. – P. 63–74.

273. Nakamura, Y. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production [Text] / Y. Nakamura, H. Tamura, H. Takayama, H. Kato // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 1012–6.

274. Nassiri, F. Endoglin (CD105): A Review of its Role in Angiogenesis and Tumor Diagnosis, Progression and Therapy [Text] / F. Nassiri, M. D. Cusimano, B. W. Scheithauer, F. Rotondo, A. Fazio, G. M. Yousef, L. V. Syro, K. Kovacs, R. V. Lloyd // *Anticancer Research*. – 2011. – Vol. 31. – P. 2283–2290.

275. Nathan, C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells [Text] / C. Nathan // *FASEB J.* – 1992. – Vol. 6, №12. – P. 3051–64.

276. Nisolle, M. Early-stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice [Text] / M. Nisolle, F. Casanas-Roux, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2000. – Vol. 74, №2. – P. 306–12.

277. Nouri, K. Family incidence of endometriosis in first-, second- and third – degree relatives: case – control study [Text] / K. Nouri, J. Ott, B. C. Krupitz, J. C. Huber, R. R. Wenzl // *Reprod. Biol. Endocrinology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 85–92.

278. Opoien, S. H. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? [Text] / S. H. Opoien, P. Fedorcsak, A. Polec, H. M. Stensen, T. Abyholm, T. Tanbo // *Oxford Journals Medicine & Health Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 28. – P. 1837–1845.

279. Othman, E. E. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis [Text] / E. E. Othman, D. Homung, H. T.Salem, E. A. Khalifa, T. H. El-Metwally, A. Al-Hendy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 137. – P. 420-6.

280. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease [Text] / P. Pache, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, №1. – P. 315 – 424.

281. Parazzini, F. F.Diet and endometriosis risk: A literature review [Text] / F. F. Parazzini, P. Viganò, M. Candiani, L. Fedele // *Reproductive BioMedicine Online.* – 2013. – Vol. 26. – P. 323–336.

282. Park, B. J. Massive peritoneal fluid and markedly elevated serum CA 125 and 19-9 levels associated with an ovarian endometrioma [Text] / B. J. Park, T. E. Kim, Y. W. Kim // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – Vol. 35, №5. – P. 935 – 9.

283. Paul, S. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis [Text] / S. Paul, A. V. Sharma, P. D. Mahapatra, P. Bhattacharya, R. J. Reiter, S. Swarnakar // *J Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44. – P. 439–449.

284. Pellicano, M. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture [Text] / M. Pellicano, S. Bramante, M. Guida, G. Bifulco, A. Di Spiezio Sardo, D. Cirillo, C. Nappi // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89, №4. – P. 796–799.

285. Penzauti, S. Superficial Peritoneal Endometriosis: Clinical Aspects and Risk Factors [Text] / S. Penzauti, P. Santulli, L. Marcellini, B. Borghese, F. Petraglia, C. Charpon // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* – 2015. – Vol. 7. – P. 58–59.

286. Pevet, P. The chronobiotic properties of melatonin [Text] / P. Pevet, B. Bothorel, H. Slotten, M. Saboureau // *Cell Tissue Res.* – 2002. – Vol. 309. – P. 183–191.

287. Pistofidis, G. Endometriosis and reproductive life endometriosis and quality of life [Text] / G. Pistofidis // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* – 2015. – Vol. 7. – P. 33-34.

288. Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis [Text] // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 260–269.

289. Prapas, Y. Injection of embryo culture supernatant to the endometrial cavity does not affect outcomes in IVF/ICSI or oocyte donation cycles: a randomized clinical trial [Text] / Y. Prapas, S. Petousis, Y. Panagiotidis, G. Gullo, L. Kasapi, A. Papadeothodorou, N. Prapas // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012. – Vol. 162, №2. – P. 169–73.

290. Prieto, L. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis / L. Prieto, J. F. Quescada, O. Cambero, A. Pacheco, A. Pelicer, R. Codoceo, J. A. Garsia-Velasco // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, №1. – P. 126–130.

291. Pupo-Nogueir, A. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis [Text] / A. Pupo-Nogueir, R. M. de Oliveira, C. A. Petta, S. Podgaec, J. A. Jr. Dias, M. S. Abrao // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2007. – Vol. 99. – P. 33–7.

292. Quackenbush, E. J. Identification of several cell surface proteins of non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia by using monoclonal antibodies [Text] / E. J. Quackenbush, M. Letarte // *The Journal of Immunology.* – 1985. – Vol.134. – P. 1276–1285.

293. Reis, F. M. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis [Text] / F. M. Reis, F. Petraglia, R. N. Taylor // *Human Reproduction Update.* – 2013. – Vol. 19, №4. – P. 406–418.

294. Reiter, R. J. Actions of melatonin in the reduction of oxidative status [Text] / R. J. Reiter, D. X. Tan, C. Osuna, E. Gitto // *J Biomed Sci.* – 2000. – Vol. 7. – P. 444–458.

295. Reiter, R. J. Melatonin and human reproduction [Text] / R. J. Reiter // *Ann Med.* – 1998. – Vol. 30, №1. – P. 103–8.

296. Reiter, R. J. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction [Text] / R. J. Reiter, H. Tamura, D. X. Tan, X. Y. Xu // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol. 102, №2. – P. 321–8.

297. Reiter, R. J. Melatonin as an antioxidant: physiology versus pharmacology [Text] / R. J. Reiter, D. X. Tan, M. D. Maldonado // *J Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39. – P. 215–6.

298. Reiter, R. J. Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection [Text] / R. J. Reiter, L. C. Manchester, D. X. Tan // *Curr Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 8, №3. – 194–210.

299. Richard, O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis [Text] / O. Richard, M. D. Burnney, L. C. Giudice // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 511–19.

300. Rios-Lugo, M. J. Article Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats / M. J. Rios-Lugo, A. I. Esquifino // *Journal of Pineal Research.* – 2010. – Vol. 49. – №4. – P. 342–8.

301. Ripps, B. A. Focal pelvic tenderness, pelvic pain and dysmenorrhea in endometriosis [Text] / B. A. Ripps, D. C. Martin // *J Reprod Med.* – 1991. – Vol. 36, №7. – P. 470–472.

302. Rogers, P. A. Defining Future Directions for Endometriosis Research: Workshop Report From the 2011 World Congress of Endometriosis in Montpellier, France [Text] / P. A. Rogers, T. M. D'Hooghe, A. Fazleabas et al. // *Reprod Sci.* – 2013. – Vol. 20, №5. – P. 483–499.

303. Rogers, P. A. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop [Text] / P. A. Rogers, T. M. D'Hooghe, A. Fazeabas, C. E. Garget, L. C. Giudice, G. W. Montgomery, L. Rombauts, L. A. Salamoonsen, K. T. Zondervan // *Reprod.* – 2009. – Vol. 16. – P. 335–346.

304. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity [Text] / J. A. Sampson // *Am J Obster Gynecol.* – 1927. – Vol. 14. – P. 442–69.

305. Santanam, N. Macrophages, oxidation, and endometriosis [Text] / N. Santanam, A. A. Murphy, S. Parthasarathy // *Ann NY Acad Sci.* – 2002. – Vol. 955. – P. 461–467.

306. Schernhammer, E. S. Rotating nightshift work and the risk of endometriosis in premenopausal women [Text] / E. S. Schernhammer, A. F. Vitonis, J. Rich-Edwards, S. A. Missmer // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, №5. – P. 476–489.

307. Schindler, A. E. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis [Text] / A. E. Schindler // *Minerva Gynecol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 419–435.

308. Schmidt, N. Inflammation and pain in mouse model of retrograde menstruation [Text] / N. Schmidt, A. Laux-Biehlmann, J. Boyken, M. Koch, H. Dahllof, T. M. Zollner, J. Nagel // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* – 2015. – Vol. 7. – P. 93–94.

309. Schulke, L. Dendritic cell population in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis [Text] / L. Schulke, M. Berbic, F. Manconi, N. Tokushige, R. Markham, I. S. Frase // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1695–703.

310. Seli, E. Pathogenesis of endometriosis [Text] / E. Seli, M. Berkkanoglu, A. Arici // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 30. – № 1. – P. 41-61.

311. Senapati, S. Managing endometriosis-associated infertility [Text] / S. Senapati, K. Barnhart // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54. - P. 720-726.

312. Sharkey, J. T. Melatonin sensitizes human myometrial cells to oxytocin in a protein kinase C alpha/extracellular-signal regulated kinase-dependent manner [Text] / J. T. Sharkey, C. Cable, J. Olcese // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95, №6. – P. 2902-8.

313. Sharkey, J. T. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells [Text] / J. T. Sharkey, R. Puttaramu, R. A. Word, J. Olcese // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94, №2. – P. 421–7.

314. Shimizu, Y. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial cells with suppression of cyclin D1 gene expression [Text] / Y. Shimizu, T. Takeuchi, S. Mita et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 15. – P. 693–701.

315. Shyamal, K. R. Transforming Growth Factor b Receptor Expression in Hyperstimulated Human Granulosa Cells and Cleavage Potential of the Zygotes [Text] /

K. R. Shyamal, S. G. Kurz, A. M. Carlson et al. // *Biology of reproduction*. – 1998. – Vol. 59. – P. 1311–1316.

316. Sies, H. Role of reactive oxygen species in biological processes [Text] / H. Sies // *KlinWochenschr.* – 1991. – Vol. 69, №21–23. – P. 965–8.

317. Simoens, S. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres [Text] / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen et al. // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, №5. – P. 1292–1299.

318. Sinaii, N. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease [Text] / N. Sinaii, K. Plumb, L. Cotton, A. Lambert, S. Kennedy, K. Zondervan et al. // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 538–45.

319. Šmuc, T. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis [Text] / T. Šmuc, N. Hevir, M. Ribič-Pucelj et al. // *Mol Cell Endocrinol.* – 2009. – Vol. 301, №1–2. – P. 59–64.

320. Socolov, R. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study [Text] / R. Socolov, S. Butureanu, S. Angioni, A. Sindilar, L. Bioculescu, L. Cozma et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol. 154. – P. 215–7.

321. Song, J. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells [Text] / J. Song, Y. Yoon, K. U. Park et al. // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, №6. – P. 847–852.

322. Sosa, V. Oxidative stress and cancer: An overview [Text] / V. Sosa, T. Moline, R. Somoza, R. Paciucci, H. Kondoh // *Ageing Research Reviews.* – 2012. – Vol. 12. – P. 376–390.

323. Srinivasan, V. Melatonin, immune function and aging / V. Srinivasan, G. J. Maestroni, D. P. Cardinali // *Immun. Aging.* – 2005. – Vol. 2. – P. 17–27.

324. Szczepanska, M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle [Text] / M. Szczepanska, J. Kozlik, J. Skrzypczak, M. Mikolajczyk // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 1288–1293.

325. Takasaki, A. Luteal blood flow and luteal function [Text] / A. Takasaki, H. Tamura, K. Taniguchi et al. // Journal of Ovarian Research. – 2009. DOI: 10.1186/1757-2215-2-1.

326. Takebayashi, A. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis [Text] / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishi, M. Ishida, A. Takahashi et al. // PLOS ONE. – 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.

327. Tamura, H. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications [Text] / H. Tamura, Y. Nakamura, A. Korkmaz, L. C. Manchester, D. X. Dun-Xian Tan, N. Norihiro Sugino, R. J. Reiter // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 92, №1. – P. 328–43.

328. Tan, D. X. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and reactive nitrogen species? [Text] / D. X. Tan, L. C. Manchester et al. // J Pineal Res. – 2007. – Vol. 42, P. 28–42.

329. Taylor, R. N. Angiogenic factors in endometriosis [Text] / R. N. Taylor, D. I. Lebovic, M. D. Mueller // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 955. – P. 89-100.

330. Toxqui, L. Iron deficiency and overload. Implications in oxidative stress and cardiovascular health [Text] / L. Toxqui, A. De Piero, V. Courtois // Nutr. Hosp. – 2010. – Vol. 25, №3. – P. 350–365.

331. Trovo de Marqui, A. B. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling / A. B. Trovó de Marqui // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2012. – Vol. 58. – №5. – P. 620–32.

332. Van Eyck, A. S. Both host and graft vessels contribute to revascularization of xenografted human ovarian tissue in a murine model [Text] / A. S. Van Eyck, C. Bouzin, O. Feron, L. Romeu, A. Van Langedonck, J. Donnez, M. M. Dolmans // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 15. – №93 (5). – P. 1676–85.

333. Velthut, A. Elevated blood plasma antioxidant status is favourable for achieving IVF/ICSI pregnancy [Text] / A. Velthut, M. Zilmer, K. Zilmer, T. Kaart, H. Karro, A. Salumets // Reproductive biomedicine online. – 2013. – Vol. 26, №4. – P. 345–52.

334. Vercellini, P. «Waiting for Go dot»: a commonsens approach to the medical treatment of endometriosis [Text] / P. Vercellini, P. G. Grosignani, E. Someglia et al. // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3–13.

335. Vercellini, P. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis [Text] / P. Vercellini, G. Barbara, E. Somigliana et al // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, №7. – P. 2150–61.

336. Vercellini, P. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen [Text] / P. Vercellini, G. Frontino, O. De Giorgio et al. // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 80. – P. 560–563.

337. Verit, F. F. Endometriosis, leiomyoma and adenomeosis: the risk of gynecologic malignancy [Text] / F. F. Verit, O. Yucek // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2013. – Vol. 14. – №10. – P. 5589–97.

338. Vicino, M. Fibrotic tissue in the endometrioma capsule: surgical and physiopathologic consideration from histologic findings [Text] / M. Vicinj, M. Scioscia, L. Resta, et al // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 1326–1328.

339. Vigano, P. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis [Text] / P. Vigano, M. Infantino, D. Lattuada et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2003. – № 9. – P. 47–52.

340. Vigano, P. Principles of phenomics in endometriosis [Text] / P. Vigano, E. Somigliana, P. Panina, E. Rabellotti, P. Vercellini, M. Candiani // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 18. – P. 248–259.

341. Vinogradova, I. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats [Text] / I. A. Vinogradova, V. N. Anisimov, A.V. Bukalev et al. // *Aging (Albany NY).* – 2010. – Vol. 2, №2. – P. 82–92.

342. Vodolazkaia, A. Panel of plasma biomarkers can predict endometriosis with high sensitivity in patients with ultrasound negative endometriosis [Text] / A. Vodolazkaia, Y. El-Alamat, D. Popovic et al. // *Hum Reprod.* – 2012. – 27(9). – P. 2698–711.



343. Wahl, R. L. Why nearly all PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT [Text] / R. L. Wahl // J Nucl Med. – 2004. – Vol. 45. – P. 82–95.

344. Wang, G. Rich innervations of deep infiltrating endometriosis [Text] / G. Wang, N. Tokushige, R. Markham, I. S. Fraser // Hum Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P. 827–34.

345. Washington, D. C. ACOG Education Pamphlet Ap013: Endometriosis [Text] / D. C. Washington // Am Coll Obstet Gynecol. – 2008. – ISSN 1074–8601.

346. Witz, C. A. Culture of menstrual endometrium with peritoneal explants and mesothelial monolayers confirms attachment to intact mesothelial cells [Text] / C. A. Witz, K. T. Allsup, A. Montoya-Rodriguez, S. L. Vaughn, V. E. Centonze, R. S. Schenken // Human Reproduction. – 2002. – Vol.17, №11. – P. 2832–2838.

347. Wong , S. H. Endoglin expression on human microvascular endothelial cells association with betaglycan and formation of higher order complexes with TGF-beta signalling receptors [Text] / S. H. Wong, L. Hamel, S. Chevalier, A. Philip // Eur J Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P. 5550–5560.

348. Wu, M. H. Prostaglandin E2: the master of endometriosis? [Text] / M. H. Wu, C. W. Lu, P. C. Chuang, S. J. Tsai // ExpBiol Med (Maywood). – 2010. – Vol. 235, №6. – P. 668–77.

349. Wu, Y. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium [Text] / Y. Wu, A. Kajdacsy-Balla, E. Strawn, Z. Basir, G. Halverson, P. Jailwala et al. // Endocrinol. – 2006. – Vol. 147. – P. 232–246.

350. Xavier, P. Serum Levels of VEGF and TNF-alpha and Their association with C-reactive protein in patients with endometriosis [Text] / P. Xavier, L. Belo, J. Berires, I. Redelo, J. Martinez-de-Oliveira, N. Lunet et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2006. – Vol. 273. – P. 227–31.

351. Yildirim, G. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study [Text] / G. Yildirim, R. Attar, F. Ozkan, B. Kumbak, C. Ficicioglu, N. Yesildaglar // Fertil Steril. – 2010. – Vol. 93. – P. 1787–1792.

352. Yoshida, M. Heat shock protein 90 as an endogenous protein enhancer of inducible nitric-oxide synthase [Text] / M. Yoshida, Y. Xia // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 19, №278 (38). – P. 36953–8.

353. Yu, H. S. Melatonin inhibits the proliferation of retinal pigment epithelial (RPE) cells in vitro / H. S. Yu, V. Hernandez, M. Haywood, C. G. Wong // *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* – 1993. – Vol. 29, №5. – P. 415–8.

354. Zawilska, J. B. Physiology and pharmacology of melatonin in relation of biological rhythms / J. B. Zawilska, D. J. Skene, J. Arendt // *Pharmacol Rep.* – 2009. – Vol. 61. – P 383–410.

355. Ziegler, D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management [Text] / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // *Lancet.* – 2010. – Vol. 28. – P. 730–8.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

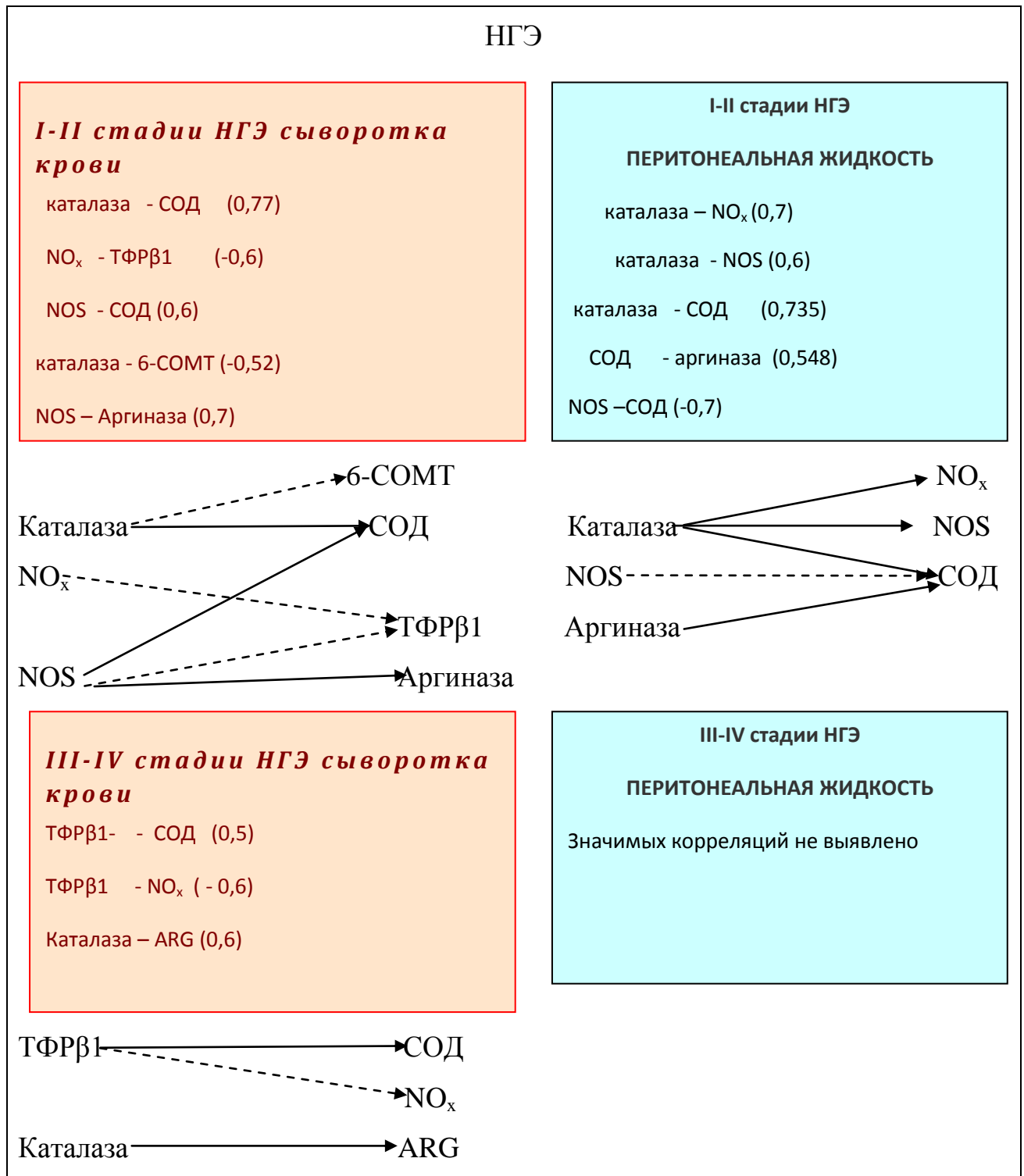
**Хронотип** женщин определяли с помощью теста Остберга (1976), включающего в себя ряд вопросов:

1. Трудно ли Вам вставать рано утром?
2. В какое время Вы предпочли бы ложиться спать?
3. Какой завтрак предпочитаете в течение 1-го часа после пробуждения?
4. В какое время чаще происходят ссоры и размолвки?
5. От утреннего или вечернего чая Вы могли бы отказаться с большей легкостью?
6. Насколько легко Вы меняете привычки, связанные с едой?
7. Если утром предстоят важные дела, то, на сколько времени раньше по сравнению с обычным распорядком Вы ляжете спать?
8. Насколько точно Вы можете оценить промежуток времени, равный минуте?

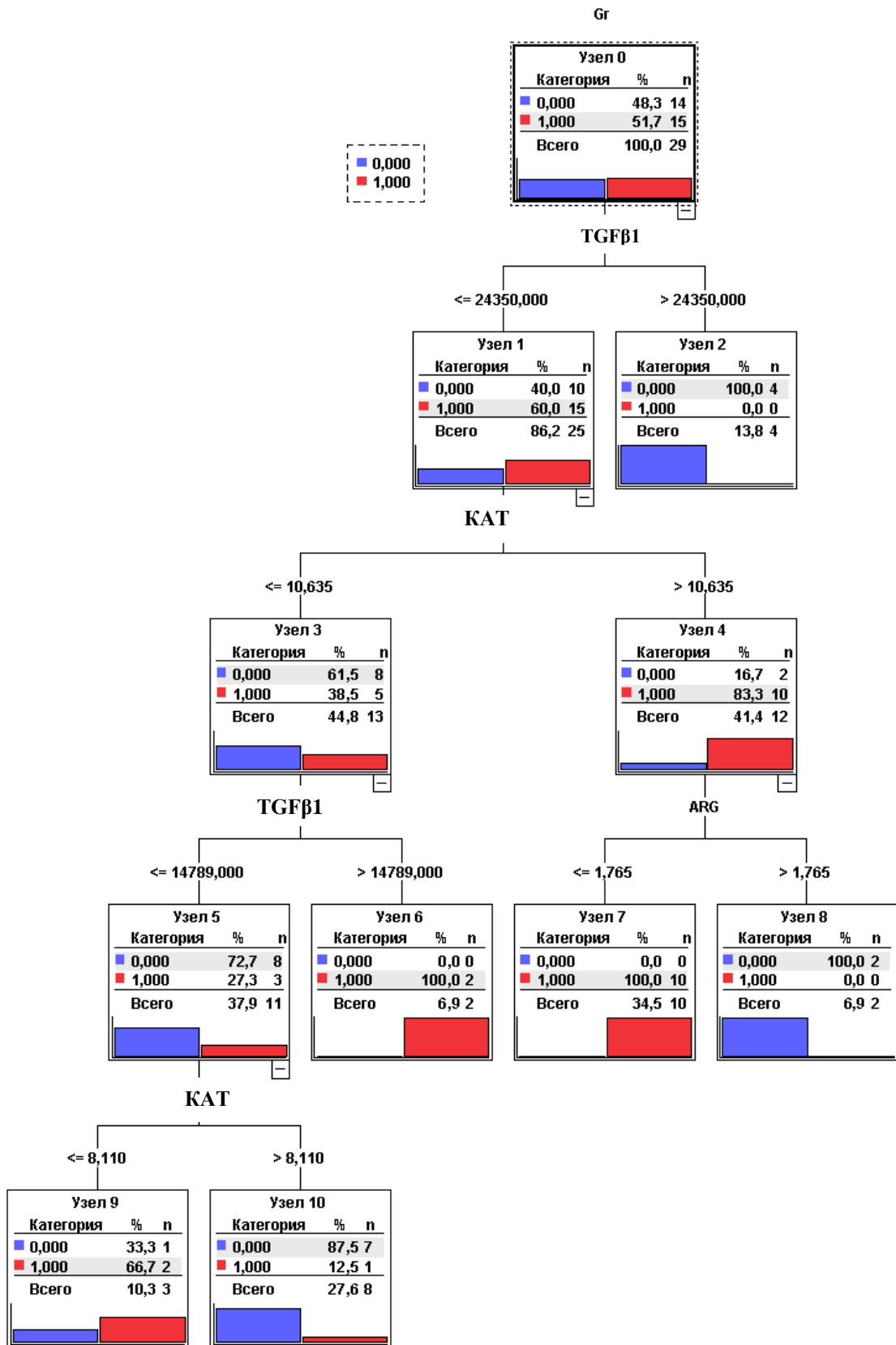
Каждый ответ оценивался от 0 до 3 баллов. По результатам проведенного тестирования обследуемые были разделены на 3 хронотипа: “жаворонки” (0-7 баллов), “совы” (13-20 баллов) и “аритмики”(8-12 баллов).

## Приложение 2

**Коэффициенты корреляции между изученными показателями в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.**



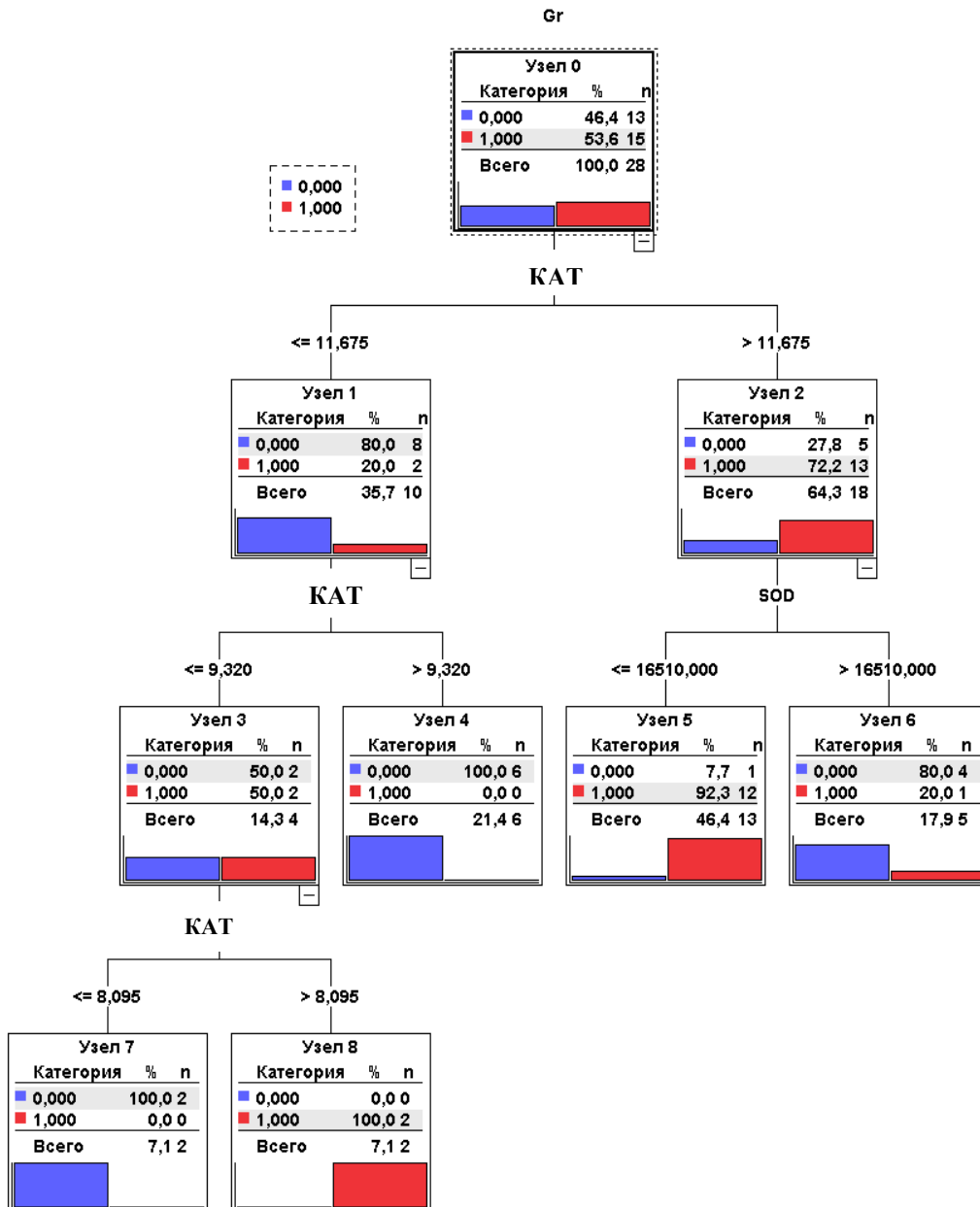
### Приложение 3 «Дерево решений». Сыворотка крови I-II и III-IV стадии НГЭ.



**Классификация**

Наблюдаемые	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
0	13	1	92,9%
1	1	14	93,3%
Общая процентная доля	48,3%	51,7%	93,1%

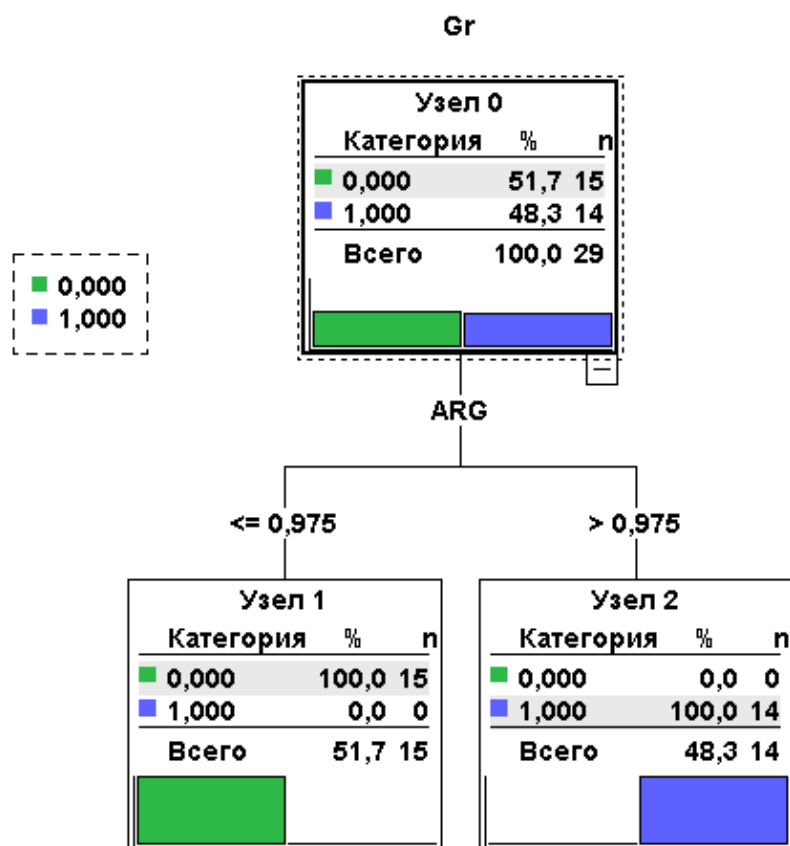
## Приложение 4 «Дерево решений». ПЖ I-II и III-IV стадии НГЭ.



### Классификация

	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
Наблюдаемые			х
0	12	1	92,3%
1	1	14	93,3%
Общая процентная доля	46,4%	53,6%	92,9%

Приложение 5 «Дерево решений». Сыворотка крови I-II стадия НГЭ и группа контроля.

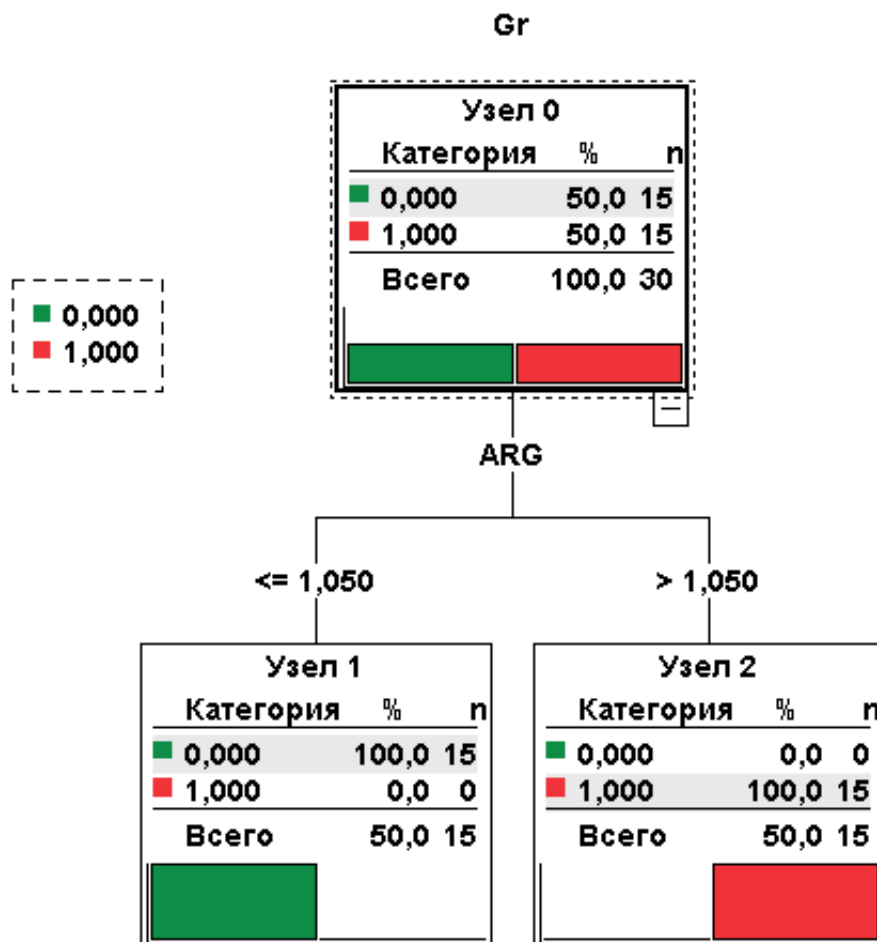


### Классификация

	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
Наблюденные	0	1	
0	15	0	100,0%
1	0	14	100,0%
Общая процентная доля	51,7%	48,3%	100,0%



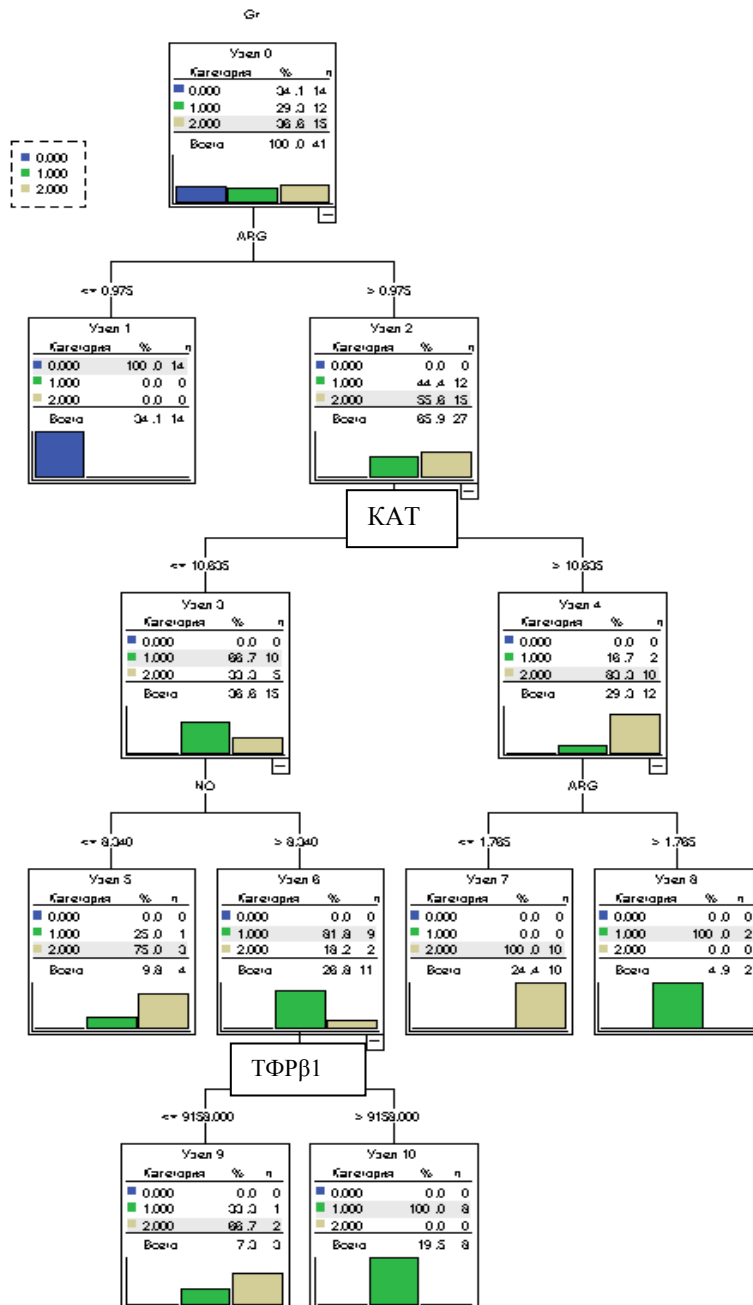
**Приложение 6 «Дерево решений». Сыворотка крови III-IV стадия НГЭ и группа контроля.**



**Классификация**

	Предсказанные		
	0	1	Процент правильных
Наблюденные	0	1	
0	15	0	100,0%
1	0	15	100,0%
Общая процентная доля	50,0%	50,0%	100,0%

## Приложение 7 «Дерево решений». Сыворотка крови I-II, III-IV стадия НГЭ и группа контроля контроля.



## Классификация

Наблюденные	Предсказанные			Процент правильны х
	0	1	2	
0	14	0	0	100,0%
1	0	10	2	83,3%
2	0	0	15	100,0%
Общая процентная доля	34,1%	24,4%	41,5%	95,1%