

На правах рукописи

БУЛАТОВА ЛОЛИТА САЙДАЛИЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ
ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Соломатина Антонина Андреевна

доктор медицинских наук, профессор

Карева Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Гаспаров Александр Сергеевич** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор **Давыдов Александр Ильгизирович** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «___»_____2019 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает одно из ведущих мест, наряду с воспалительными заболеваниями гениталий и миомой матки. По данным различных исследований, эндометриоз диагностируется у 2 – 10% женщин репродуктивного возраста (Манухин И.Б. с соавт., 2016; Айламазян Э.К. с соавт., 2017; Адамян Л.В. с соавт., 2018; Han S.J. с соавт., 2015; Kocbek V. с соавт., 2016; Brown J. с соавт., 2017; Fuldeore M.J. с соавт., 2017), оказывает влияние на качество жизни и приводит к стойким нарушениям репродуктивной системы. Одной из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриоидное поражение яичников (Марченко Л.А., Ильина Л.М., 2011; Айламазян Э.К. с соавт., 2017; Philip C.A., 2018), которое характеризуется рецидивирующим течением и, по разным данным, приводит к бесплодию в 10 – 20% случаях (Коган Е.А. с соавт., 2017; Трубицына М.В. с соавт., 2018; Адамян Л.В. с соавт., 2018; Guerriero S. с соавт., 2016; Yalcin S.E. с соавт., 2017).

Несмотря на актуальность проблемы эндометриоза яичников, многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения данной патологии остаются открытыми. В частности, вопрос о терминологии эндометриоидных яичниковых образований до сих пор окончательно не решен (Соломатина А.А., 2006), отсутствуют четкие критерии диагностики различных клинико-морфологических вариантов эндометриоза яичников. В результате многочисленных исследований доказано участие рецепторов стероидных гормонов, белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), факторов пролиферации и апоптоза в развитии и прогрессировании эндометриоидных образований яичников (Савельева Г.М. с соавт., 2018; Aresu L. с соавт., 2012; Bunch K. с соавт., 2014; Thomas S. с соавт., 2018). Однако, молекулярно-биологические особенности клинико-морфологических вариантов эндометриоза яичников до настоящего времени также не определены.

Частота рецидивов эндометриоидных поражений данной локализации составляет от 12% до 30% в течение 2-5 лет после оперативного лечения (Борисова А.В., 2017; Адамян Л.В., 2018; Ferrero S., 2015; Lee S.Y., 2017; Lee J.H., 2018). В связи с этим, актуальным является поиск доступного и надежного молекулярно-биологического маркера, позволяющего прогнозировать развитие рецидива эндометриоза яичников, что позволит за счет

персонализированного подхода к ведению больных после хирургического лечения избежать повторного оперативного вмешательства.

Степень разработанности темы исследования. В последнее время в результате проведенных исследований изучена роль рецепторов стероидных гормонов, белков ЭЦМ, факторов пролиферации и апоптоза в патогенезе эндометриоидных яичниковых образований (Сонова М.М., 2009; Дурасова Е.Н., 2011; Савельева Г.М. с соавт., 2018; Han A.R. с соавт., 2017; Yalcin S.E. с соавт., 2017; Thomas S. с соавт., 2018). Однако, отсутствуют данные, характеризующие молекулярно-биологические особенности клинко-морфологических вариантов эндометриоза яичников, а также сравнительный анализ экспрессии основных белковых факторов, контролирующих пролиферацию, апоптоз и тканевое ремоделирование в эндометриоидной ткани первичного заболевания и рецидива. Изучение данных параметров позволит осуществить поиск маркера рецидивирования, что является актуальным, учитывая высокую частоту рецидивов эндометриоидных образований после хирургического лечения.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики клинко-морфологических вариантов эндометриоидных образований яичников и прогнозирования их рецидива.

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

1. Изучить клинко-лабораторные особенности двух вариантов эндометриоидных образований яичников: кистозного и железисто-кистозного с учетом их одно- и двусторонней локализации.
2. Оценить морфометрические характеристики прилежащей здоровой яичниковой ткани при наличии эндометриоидных яичниковых образований двух клинко-морфологических вариантов: кистозного и железисто-кистозного с учетом их одно- и двусторонней локализации.
3. Определить уровень экспрессии генов рецепторов эстрадиола (mER, ER α , ER β), прогестерона (PGRmC1, mPR, PR-A, PR-B), белков ЭЦМ (MMP-9, TIMP1, TIMP2), и маркеров апоптоза (bcl-2, p-53) в ткани эндометриоидных яичниковых образований с учетом их морфологического варианта и по сравнению с неизменной тканью яичников.
4. Осуществить поиск маркера прогноза рецидивирования заболевания на основании уровней экспрессии генов стероидных рецепторов (mER, ER α , ER β , PGRmC1, mPR, PR-A, PR-B) и белков, контролирующих процессы

тканевого ремоделирования и апоптоза (MMP-9, TIMP1, TIMP2, bcl-2, p-53) в ткани эндометриоидных образований яичников в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания.

5. Провести сравнительный анализ экспрессии генов рецепторов эстрадиола (mER, ER α , ER β) и прогестерона (PGRmC1, mPR, PR-A, PR-B) в ткани первичного эндометриоза яичников и ткани рецидива с целью оценки их рецепторного статуса.

Научная новизна. Выявлены клиничко-лабораторные и морфологические особенности двух вариантов эндометриоидных образований яичников с учетом их одно- и двусторонней локализации. В результате проведенного исследования молекулярно-биологических механизмов развития эндометриоидных образований яичников доказана зависимость рецепторного статуса, экспрессии белков ЭЦМ и факторов апоптоза от клиничко-морфологического варианта эндометриоза яичников. На основании клиничского, морфологического и молекулярно-генетического исследования подтверждена целесообразность выделения двух вариантов эндометриоидных образований яичников: кистозного и железисто-кистозного.

Установлена взаимосвязь развития рецидива эндометриоза яичников после оперативного лечения с уровнем мРНК мембранного рецептора прогестерона PGRmC1 в ткани первичного эндометриоидного образования. Данный параметр предложен в качестве маркера прогноза рецидивирования заболевания с целью планирования тактики ведения больных с эндометриоидными яичниковыми образованиями.

Доказано отсутствие различий в экспрессии рецепторов прогестерона в ткани первичного эндометриоза яичников и ткани рецидива, что свидетельствует о сохранении чувствительности ткани к гестагенам и является патогенетическим обоснованием противорецидивной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получено молекулярно-биологическое подтверждение различий эндометриоидных образований яичников в зависимости от их гистологических типов. В качестве маркера прогноза развития рецидива эндометриоза яичников предложен уровень мРНК гена PGRmC1. Выявлено, что рецепторный профиль первичной эндометриоидной ткани и ткани рецидива отличаются друг от друга уровнем мРНК рецепторов эстрадиола и не отличаются уровнем мРНК рецепторов прогестерона, что позволяет прогнозировать положительный эффект от повторного курса гестагенами.

На основании результатов проведенных клинических, лабораторных, морфологических и молекулярно-генетических исследований, выявленного маркера прогноза эффективности противорецидивной гормональной терапии разработан персонализированный подход и создан новый алгоритм лечения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников.

Методология и методы исследования. Проведено проспективное исследование с участием женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными образованиями яичников и группы контроля. При выполнении работы использованы как общие, так и специальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. На основании данных клинико-лабораторных, морфологических и молекулярно-биологических исследований целесообразно выделять два варианта эндометриоидных образований яичников: кистозный и железисто-кистозный.

2. В основе патогенеза эндометриоидных образований яичников лежат изменения рецепторного статуса, нарушения процессов тканевого ремоделирования и апоптоза. Уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров зависит от клинико-морфологического варианта эндометриоза яичников.

3. В качестве маркера прогноза рецидивирования эндометриоза яичников может использоваться уровень экспрессии PGRmC1 в ткани первичного эндометриоидного образования.

4. Профиль прогестероновых рецепторов ткани рецидива эндометриоидных образований яичников не отличается от первичного эндометриоза, что свидетельствует о сохранении чувствительности к гестагенам.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы. Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: II Европейском конгрессе по эндометриозу (Германия, Берлин, 28 ноября 2013 г.), XII Всемирном конгрессе по эндометриозу (Бразилия, Рио-де-Жанейро, 30 апреля-3 мая 2014 г.), V Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2014», посвященной 135-летию со дня рождения Н.И. Горизонтова (Новосибирск, 17 апреля 2014 г.), XVI Всемирном конгрессе по репродукции человека (Германия, Берлин, 18-21 марта 2015 г.), Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова (Рязань, 22-23 октября 2015 г.), XVII Всемирном конгрессе по репродукции человека (Италия, Рим, 15-18 марта 2017 г.), XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 6-9 июня 2017 г.), XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 16 марта 2017 г.), XII конгрессе Европейского общества гинекологов (Испания, Барселона, 4-7 октября 2017 г.).

Апробация состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и коллектива сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ г. Москвы и Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы (протокол № 14 от "27" июня 2018г).

Личный вклад автора. Автором лично проведена работа по клиническому и инструментальному обследованию тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику.

Результаты исследования внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Департамента здравоохранения города Москвы и Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы.

Материалы диссертации используются для обучения студентов, ординаторов, аспирантов и врачей на рабочих местах на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения России.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 21 работа, из них 8 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 176 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 294 источников, из них 97 – на русском и 197 – на иностранных языках. Иллюстративный материал представлен 24 таблицами и 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В ходе выполнения поставленных задач за период с 2012 по 2018 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор, д.м.н. М.А. Курцер) в гинекологических отделениях ГКБ №31 ДЗ г. Москвы (главный врач – Н.М. Ефремова) было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 173 пациенток с эндометриоидными образованиями яичников в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст больных составил $32,7 \pm 6,2$ лет.

Критерии включения в исследование – репродуктивный возраст, эхографические признаки эндометриоидных образований яичников, лапароскопически и морфологически подтвержденный эндометриоз яичников. Критерии исключения – тяжелая экстрагенитальная патология, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м^2 , гормональная терапия в течение трех месяцев до обследования.

На основании полученных результатов гистологического исследования все пациентки были разделены на две группы: I группу составили 109 (63,0%) больных с кистозным вариантом эндометриоидных образований яичников, во II группу вошли 64 (37,0%) обследованных с железисто-кистозным вариантом. С учетом локализации эндометриодных образований, пациентки были разделены на две подгруппы: с односторонней локализацией (подгруппа А) и с двусторонней локализацией (подгруппа В). У большинства больных выявлена односторонняя локализация эндометриоидных образований яичников – в 78 (71,6%) наблюдений в IA подгруппе и в 39 (60,9%) во IIA подгруппе. Двусторонняя локализация эндометриоидных образований установлена у 31 (28,4%) пациентки с кистозным эндометриозом (IB подгруппа) и у 25 (39,1%) с железисто-кистозным вариантом (IIB подгруппа). Контрольную группу составили 15 здоровых женщин.

Основным поводом обращения пациенток исследуемых групп в стационар послужило выявление при обследовании объемных образований в области придатков матки у 146 (84,4%) при наличии хронического болевого синдрома различной интенсивности у 108 (62,4%). В экстренном порядке в стационар были госпитализированы 2 (1,2%) пациентки с жалобами на острые боли в нижних отделах живота, обусловленные микроперфорацией стенки эндометриоидного образования.

При анализе данных клинического обследования больных выявлены различия в выраженности клинической симптоматики при различных морфологических вариантах эндометриоза яичников. Большинство больных с железисто-кистозным вариантом эндометриоза – 59 (92,2%) и 48 (44,0%) ($p < 0,05$) пациенток с кистозным вариантом указывали на выраженный болевой синдром, альгодисменорея чаще наблюдалась у пациенток при железисто-кистозном типе эндометриоза 53 (82,8%), чем при кистозном 46 (42,2%); боли внизу живота у больных с железисто-кистозным эндометриозом достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались в сочетании с головной болью, слабостью и тошнотой – 12 (18,8%), аналогичные жалобы наблюдались только у 2 (1,8%) пациенток с кистозным вариантом. Полученные данные не противоречат результатам других исследований (А.В. Зайцев и соавт., 2011; Menakaya U. et al., 2016). Диспареунию также чаще отмечали пациентки с железисто-кистозным вариантом, но без статистически значимых отличий. У наблюдаемых с железисто-кистозным эндометриозом чаще выявлялись неспецифические симптомы заболевания, такие как нарушения функции

кишечника (схваткообразные боли в животе, его вздутие, периодически возникающие запоры или диарея) и дизурические расстройства, а также их сочетания – в 19 (29,7%) наблюдениях, у пациенток с кистозным вариантом – в 15 (13,8%). Жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную неустойчивость и проблемы со сном отмечались у каждой пятой пациентки с железисто-кистозным эндометриозом и только у 9 (8,3%) больных с кистозным ($p<0,05$). Таким образом, установлено, что для железисто-кистозного эндометриоза, в отличие от его кистозной формы, характерно наличие более выраженного болевого синдрома, высокой частоты нарушений менструального цикла, вторичного бесплодия и проявлений неспецифических клинических симптомов, таких как нарушение функции кишечника, дизурические и астено-невротические расстройства.

Нами не было выявлено статистически значимых отличий в частоте первичного бесплодия у обследованных больных, однако вторичное бесплодие достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялось у пациенток с железисто-кистозным эндометриозом – 13(20,3%), чем у больных с кистозным вариантом – 8 (7,3%).

Жалобы отсутствовали у 18 (16,5%) больных с кистозным эндометриозом и только у 3 (4,7%) пациенток с железисто-кистозным вариантом с односторонними эндометриоидными образованиями ($p<0,05$).

Длительность заболевания у больных с кистозным эндометриозом составила от 1,5 до 5 лет, у наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом – от 2 месяцев до 1,5 лет. По-видимому, это связано с тем, что у большинства пациенток с кистозным эндометриозом яичников клинические симптомы заболевания нередко появлялись при его продолжительности более 1 года, тогда как у пациенток с железисто-кистозным эндометриозом выраженная клиническая симптоматика отмечалась в более ранние сроки от начала заболевания.

Анализ репродуктивной функции пациенток с эндометриозом яичников показал, что в анамнезе 126 (72,8%) обследованных были беременности. Достоверных различий в частоте родов и абортов у пациенток исследуемых групп не выявлено. В I группе 30,3% беременностей закончились родами, во II группе – 31,3%.

Сопутствующие гинекологические заболевания в анамнезе и на момент исследования отмечались у 148 (85,5%) наблюдаемых. Наиболее часто у пациенток диагностировалась миома матки – в 57 (32,9%) случаях, в половине наблюдений – в сочетании с аденомиозом; доброкачественные заболевания

шейки матки были выявлены у каждой пятой пациентки; воспалительные заболевания органов малого таза отмечались в анамнезе у 29 (16,8%) больных, наиболее частой патологией были перенесенные половые инфекции. Доброкачественные заболевания молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденома молочной железы) наблюдались у 25 (14,5%) обследованных

Анализ анамнестических данных выявил повышенный уровень соматической патологии у пациенток с эндометриозом яичников с преобладанием заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом у 83 (79,8%) пациенток отмечалось 2 и более сопутствующих соматических заболеваний. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы наблюдались у 50 (45,9%) и 25 (39,1%) больных I и II группы соответственно. Гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония и варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 23 (21,1%) пациенток I группы и 17 (26,6%) наблюдаемых II группы. Патология щитовидной железы, представленная аутоиммунным тиреоидитом, узловым зобом, обнаружена у 10 (9,2%) женщин I группы и у 5 (7,8%) пациенток II группы.

В процессе комплексного обследования, кроме клинико-анамнестических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы.

Ультразвуковое исследование проводилось на дооперационном этапе на аппарате «Voluson 730 Expert» (Kretz-General Electric Medical System, Австрия), с использованием 2,0-7,0 МГц брюшностеночного датчика и 3,3-10,0 МГц мультисекторного внутриматочного. При 2D-эхографии после получения серии продольных и поперечных срезов проводили последовательный осмотр матки, придатков, пузырного пространства и прямокишечного пространства. При этом устанавливались размеры и локализация обнаруженных эндометриозных образований яичников, определялись особенности формы, внутреннего содержимого и толщины стенки. Интерпретация характера внутреннего содержимого образований основывалась на изучении особенностей звукопроводимости и наличии полиморфных акустических сигналов.

При доплерометрии осуществлялся качественный и количественный анализ кровотока в стенке эндометриозной кисты и внутриорганных кровотоков в стромальных и перифолликулярных сосудистых регионах яичника. При качественном анализе оценивалась плотность сосудов и их расположение. При проведении количественного анализа вычисляли максимальную

систолическую скорость кровотока ($V_{\max}$, см/сек), индекс резистентности (ИР). Подсчет параметров проводился автоматически в максимально возможном количестве сосудов образования, в полученных 3-5 четких кривых скоростей кровотока по одну сторону изолинии. При оценке результатов ориентировались на кривые с наиболее низкими числовыми значениями ИР.

Исследование в сыворотке крови концентрации опухолеассоциированных маркеров СА-125 и СА-19-9 выполнялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Hoffman La Roche» (Швейцария) на дооперационном этапе.

Исследование гормонального профиля, включало определение уровней АМГ (антимюллерова гормона) методом иммуноферментного анализа (Diagnostic System Laboratories, Inc. (DSL), США); ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), ЛГ (лютеинизирующего гормона), эстрадиола и прогестерона – методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа (ELISA), с помощью наборов «Hoffman La Roche» (Швейцария) и выполнялось на дооперационном этапе.

Лапароскопия выполнялась по стандартной методике с использованием оборудования «Karl Storz» (Германия). Для биполярной коагуляции использовался электрохирургический генератор Karl Storz Autocon II 350 (мощность тока при биполярной коагуляции 35 Вт). Аргоноплазменная коагуляция проводилась с использованием аргоноплазменного комплекса «PlasmaJet» (Великобритания).

Патологоанатомическое исследование удаляемого тканевого фрагмента яичника включало в себя гистологическое, морфометрическое и молекулярно-биологическое исследование со статистической обработкой полученных результатов.

Патологоанатомическая диагностика проводилась по стандартной методике. Гистологические срезы стенки эндометриоидного образования, а также прилежащей к образованию непреднамеренно удаленной яичниковой ткани изучались под световым бинокулярным микроскопом с цифровой камерой и анализатором изображений ImageScope Color фирмы Leica. Морфометрический анализ проводился с помощью программного обеспечения анализа изображений. Гистологические препараты оценивались по семи морфологическим параметрам: площадь всех фрагментов (мм^2), общее количество фолликулов (отдельно считались примордиальные, первичные, вторичные полостные, зрелые и преовуляторные фолликулы), количество

фолликулов с дистрофическими изменениями (отдельно считались примордиальные, первичные, вторичные полостные, зрелые и преовуляторные фолликулы), толщина всей стенки кисты (в трех точках), толщина эндометриоза (в трех точках), толщина фиброзного компонента стенки кисты (в трех точках), площадь железистого компонента эндометриоза (мм^2).

Морфометрическое исследование проводилось с использованием анализатора изображения по программе Leica Qwin: выполнялось измерение толщины удаленной ткани яичника ($T_{\text{ср}}$, мкм), толщины стенки эндометриоидного образования ($E_{\text{ср}}$, мкм) и толщины фиброза стенки ($F_{\text{ср}}$, мкм). Все измерения проводились в 3 различных участках препаратов: измерялась наибольшая и наименьшая толщина ткани, третий участок для измерения выбирался произвольно. На следующем этапе вычислялась средняя величина изучаемого параметра.

Молекулярно-биологическое исследование было проведено на базе кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В.Сергеева РНИМУ им. Пирогова под руководством чл.-корр. РАН, профессора Н.Л. Шимановского. Изучение уровней экспрессии генов mER, ER α , ER β , PRA, PRB; PGRMC-1, mPR; bcl-2, p-53, MMP-9, TIMP1, TIMP2 включало в себя выделение тотальной РНК, постановку обратной транскрипции, анализ экспрессии изучаемых генов путем определения концентрации кДНК на приборе Real-time PCR («RotorGene 6000», фирма «Corbett Research») с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green I (ЗАО «Синтол», Россия) методом относительного количественного анализа ($\Delta\Delta C_t$). Уровень продукции мРНК каждого фактора в пролиферативном эндометрии принимался за единицу.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ IBM SPSS Statistics 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2013. Валидация прогностических маркеров проводилась на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным УЗИ средний диаметр эндометриодных образований у пациенток с железисто-кистозным вариантом (24,5 мм во IIА группе и 27,8 мм во IIВ группе) был достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у больных с кистозным вариантом (79,5 мм и 77,9 мм в IA и IB группах, соответственно). Достоверных различий между показателями в исследуемых группах с учетом локализации образований (односторонняя,

двусторонняя) выявлено не было. Проведенное УЗИ с ЦДК (цветное (цветовое) доплеровское картирование) позволило выделить эхографические отличия двух вариантов строения эндометриоза яичников. Для кистозного варианта характерными эхографическими признаками являются: величина образований более 4,5 см, наличие плотной стенки (псевдокапсулы образования) и невысокая частота спаечного процесса. Для железисто-кистозного варианта характерны небольшие размеры до 4 см в диаметре ($p < 0,05$), по сравнению с кистозным эндометриозом), отсутствие четкой границы с неизменной тканью яичника и наличие тонкой стенки, высокая частота развития спаечного процесса. По данным УЗИ с ЦДК наблюдался активный кровоток с низкой резистентностью в стенке и в строме яичника. При УЗИ с ЦДК выявлялись отдельные локусы низкоскоростного высокорезистентного кровотока у одной трети больных, у $2/3$ эндометриоидные образования яичников имели аваскулярный характер. Полученные результаты соотносятся с данными других исследований (А.В. Пашкова, 2004; А.А. Соломатина, 2006)

При анализе средних концентраций маркеров установлено, что в группе больных с железисто-кистозным эндометриозом средние показатели СА-125 ($76,4 \pm 5,7$ Ед/мл во IIА и $102,5 \pm 7,4$ Ед/мл во IIВ подгруппе) и СА-19-9 ($43,8 \pm 3,6$ Ед/мл и $51,7 \pm 3,8$ Ед/мл во IIА и IIВ подгруппах, соответственно) были повышены и достоверно ($p < 0,05$) отличались от аналогичных значений в группе наблюдаемых с кистозным вариантом, где показатели СА-125 составили $32,3 \pm 4,2$ Ед/мл в IA и $42,2 \pm 5,1$ Ед/мл в IB подгруппе, показатели СА-19-9 $27,4 \pm 3,1$ Ед/мл и $32,1 \pm 3,2$ Ед/мл в IA и IB подгруппах, соответственно. Независимо от морфологического строения эндометриоза яичников, средние уровни опухолеассоциированных маркеров были выше у наблюдаемых с двусторонними эндометриоидными образованиями, однако достоверных различий между анализируемыми показателями выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты морфологического исследования удаленных эндометриоидных образований и прилежащей к ним яичниковой ткани представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1 средний диаметр образований у больных с кистозным эндометриозом был в 2,5 раза больше, чем в группе пациенток с железисто-кистозным ($p < 0,05$). Толщина удаленной ткани яичника у наблюдаемых II группы была выше, в среднем, в 2 раза, и полученные средние значения толщины удаленной ткани яичника у данных пациенток достоверно отличались ($p < 0,05$) от аналогичных значений в I группе. Средняя толщина

стенки эндометриоидного образования и толщина выявленного фиброза у больных с железисто-кистозным эндометриозом были ниже, чем в группе наблюдаемых с кистозным эндометриозом. Наибольшая толщина удаленной ткани выявлена при локализации эндометриоидной кисты в области ворот яичников, в этих наблюдениях показатели T_{cp} были выше в 2,7 раза, чем в образцах, полученных после удаления эксцентрично расположенных эндометриодных образований.

Таблица 1 - Результаты морфологического исследования биоптатов яичников у больных изучаемых групп

Изучаемые параметры	I группа Кистозный эндометриоз n=26		II группа Железисто-кистозный эндометриоз n=19	
	IA подгруппа n=18	IB подгруппа n=8	IIA подгруппа n=12	IIБ подгруппа n=7
Средний диаметр образования, мм	63,4 ± 4,4	52,6 ± 2,3	24,1 ± 1,4*	19,0 ± 1,1*
Толщина удаленной ткани яичника (T_{cp} , мкм)	835,8 ± 112,9	763,5 ± 102,6	1648,8 ± 178,9*	1614,3 ± 205,1*
Толщина стенки образования (E_{cp} , мкм)	1331 ± 67,5	1375 ± 79,8	1290,8 ± 208,2	1189,9 ± 175,3
Толщина фиброза (F_{cp} , мкм)	1248 ± 84,3	1186 ± 68,5	1071,0 ± 186,8	1023,4 ± 93,6
Количество удаленных фолликулов	14,71 ± 3,32	12,43 ± 9,72	31,11 ± 13,85*	28,11 ± 15,26*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в I группе

Среднее количество удаленных фолликулов в группе пациенток с железисто-кистозным эндометриозом было выше в 2,3 раза ($p < 0,05$). Количество удаленных примордиальных фолликулов составило в I группе $5,42 \pm 1,44$, во II группе – $14,93 \pm 7,25$ ($p < 0,05$), при этом в наблюдаемых группах выявлено различное соотношение измененных и неизмененных фолликулов: в группе пациенток с кистозным эндометриозом (I группа) среди общего пула удаленных примордиальных фолликулов 76,0% были неизмененными, 24,0% – измененными, тогда как в гистопрепаратах больных с железисто-кистозным вариантом (II группа) в 67,1% ($p < 0,05$) наблюдались примордиальные фолликулы с гистологическими признаками дегенерации, такими как изменение формы и размытость границ фолликулов, ооцитов и их ядер; наблюдение частично деконденсированного хроматина, локализованного

по всему ядру; утолщение, расслоение и гиалиноз базальной мембраны фолликула; формирование межклеточных пространств; нечеткость границы между слоями ткани теки – внутренней и наружной; различная оптическая плотность фолликулярной жидкости и неравномерность ее прокрашивания эозином; наличие крупных вакуолей в плазме; изменение ширины прозрачной оболочки; дезорганизация клеток гранулезы. Полученные данные свидетельствуют о нарушении фолликулогенеза у пациенток с эндометриозом яичников, более выраженном при железисто-кистозном варианте эндометриоидных образований.

С целью изучения молекулярно-биологических особенностей двух клиничко-морфологических вариантов эндометриоидных образований яичников – кистозного и железисто-кистозного – проведено исследование экспрессии генов рецепторов половых стероидов, маркеров апоптоза и белков ЭЦМ у пациенток с эндометриозом яичников кистозного, железисто-кистозного вариантов и в неизмененной яичниковой ткани (таблица 2).

Таблица 2 - Экспрессия генов стероидных рецепторов, маркеров апоптоза и белков ЭЦМ у пациенток с эндометриодными образованиями яичников и у женщин контрольной группы ($M \pm \text{Std.Err}$), у.е.

Изученные показатели	I группа Кистозный эндометриоз n=60	II группа Железисто- кистозный эндометриоз n=22	Контрольная группа n=15
mER	16,3 ± 1,4	17,6 ± 2,8	13,1 ± 3,4
ER _α	10,8 ± 1,5	11,7 ± 2,4	11,3 ± 3,6
ER _β	2,6 ± 0,7	1,6 ± 0,5	0,7 ± 0,4*
mPR	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,2
PR-A	6,7 ± 2,4	2,6 ± 1,3*	1,2 ± 1,1* **
PR-B	0,8 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,09 ± 0,02* **
PGRmC1	3,4 ± 1,8	0,3 ± 0,1*	5,7 ± 4,3**
bcl-2	14,5 ± 1,9	7,2 ± 1,5*	10,4 ± 3,2
p-53	7,5 ± 1,4	4,9 ± 2,2	3,2 ± 1,4*
MMP-9	2,7 ± 1,2	2,1 ± 0,8	0,5 ± 0,3* **
TIMP1	0,36 ± 0,04	0,68 ± 0,05*	-
TIMP2	0,24 ± 0,06	0,5 ± 0,08	-

Примечение: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в I группе, ** - $p < 0,05$ по сравнению с показателями во II группе

При сравнительном анализе полученных показателей, представленных в таблице 2, установлено следующее:

- уровень экспрессии mER, ER α и mPR в образцах тканей кистозного эндометриоза (I группа), железисто-кистозного эндометриоза (II группа) и неизменной ткани яичника (контрольная группа) достоверно не отличался ($p>0,05$);

- экспрессия ER β в эндометриоидной ткани кистозного варианта была достоверно ($p=0,022$) выше, чем в образцах неизменной ткани яичника. В ткани железисто-кистозного эндометриоза достоверного изменения экспрессии ER β , по сравнению с кистозным вариантом и неизменной тканью яичника контрольной группы, не выявлено ($p>0,05$);

- экспрессия PR-A в эндометриоидной ткани кистозного варианта была достоверно выше ($p<0,05$), чем в образцах железисто-кистозного эндометриоза и контрольной группы; уровни мРНК PR-A в образцах ткани больных железисто-кистозного эндометриоза и неизменной ткани яичника также имели достоверные различия ($p=0,006$);

- экспрессия PR-B в эндометриоидной ткани кистозного типа была достоверно выше ($p=0,005$), в среднем, в 4 раза, а в ткани железисто-кистозного эндометриоза выше в 3,5 раза ($p=0,02$), по сравнению с неизменной тканью яичника;

- наиболее низкий уровень мРНК PGRmC1 был выявлен в ткани железисто-кистозного эндометриоза. Данный показатель был достоверно ниже ($p<0,05$), чем в ткани кистозного эндометриоза и неизменной ткани яичника.

- уровень экспрессии bcl-2 в образцах кистозного эндометриоза был достоверно выше ($p=0,0406$), чем в ткани железисто-кистозного эндометриоза; уровни мРНК bcl-2 в образцах железисто-кистозного эндометриоза и неизменной ткани яичника женщин контрольной группы не имели достоверных различий ($p>0,05$);

- экспрессия p53 в ткани кистозного эндометриоза была достоверно выше ($p=0,02$), чем в образцах неизменной ткани яичника. Уровень мРНК p53 в ткани железисто-кистозного эндометриоза не имел достоверных различий ($p>0,05$) с данным показателем в образцах кистозного эндометриоза и неизменной ткани яичника;

- экспрессия MMP-9 в ткани эндометриоза яичников кистозного и железисто-кистозного вариантов достоверно не различалась ($p>0,05$), однако

была достоверно выше ($p=0,006$ и $0,018$, соответственно), чем в образцах неизмененной ткани яичника;

- сравнительный анализ экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ в ткани эндометриоза яичников кистозного и железисто-кистозного вариантов выявил достоверное ($p=0,0022$) снижение уровня мРНК TIMP1 в образцах кистозного эндометриоза, по сравнению с железисто-кистозным. Достоверных различий между уровнями экспрессии гена TIMP2 в тканях кистозного и железисто-кистозного вариантов не установлено ($p=0,0945$).

При наблюдении 82 пациенток с эндометриозом яичников (53 (64,6%) с кистозным эндометриозом и 29 (35,4%) с железисто-кистозным) в течение последующих 3 лет после оперативного и гормонального лечения рецидивы заболевания были выявлены через 1 год у 3 из 82 пациенток (3,7%), через 2 года – у 4 (4,9%), через 3 года – у 5 (6,1%), общая частота рецидивирования в течение 3 лет составила 14,6%. Из 12 (14,6%) наблюдаемых с рецидивом 7 (58,3%) были с кистозным вариантом и 5 (41,7%) с железисто-кистозным, достоверных различий между данными показателями не установлено ($p>0,05$). Проведенный индивидуальный анализ позволил установить, что рецидивы эндометриоидных образований яичников у пациенток с кистозным эндометриозом чаще наблюдались в случае их односторонней локализации до оперативного лечения, у пациенток с железисто-кистозным вариантом – двусторонней. Средний возраст наблюдаемых с рецидивом эндометриоидных яичниковых образований ($32,1 \pm 4,9$ лет) и без рецидивов ($34,7 \pm 5,1$ лет) достоверно не различался ($p>0,05$).

С целью поиска молекулярно-биологического маркера, позволяющего прогнозировать развитие рецидива эндометриоидных яичниковых образований, было проведено исследование экспрессии генов стероидных рецепторов, маркеров апоптоза и белков ЭЦМ у больных с эндометриозом яичников без рецидива и при наличии рецидива заболевания (таблица 3).

По данным сравнительного анализа, представленным в таблице 3, уровни экспрессии генов рецепторов стероидных гормонов ER α , ER β , mER, PR-A, PR-B, mPR, а также белков MMP-9, TIMP1, TIMP2, Bcl-2 и p53 в образцах эндометриоидной ткани больных с рецидивом и у пациенток без рецидива заболевания не имели достоверных различий ($p>0,05$). В то же время, выявлено достоверное ($p=0,0071$) снижение экспрессии гена рецептора PGRmC1 в образцах эндометриоидной ткани пациенток с рецидивом ($0,15 \pm 0,12$ у.е.), по

сравнению с пациентками, у которых в течение периода наблюдения рецидива отмечено не было ($1,12 \pm 0,18$ у.е.), что позволяет предположить возможность использования данного показателя в качестве молекулярно-биологического маркера прогноза рецидивирования эндометриоза яичников.

Таблица 3 - Экспрессия генов стероидных рецепторов, маркеров апоптоза и белков ЭЦМ у пациенток с эндометриозом яичников без рецидива и при наличии рецидива заболевания ($M \pm \text{Std.Err}$), у.е.

Изученные показатели	Без рецидива n=70	С наличием рецидива n=12
mER	$15,82 \pm 1,57$	$13,65 \pm 1,53$
ER $_{\alpha}$	$9,96 \pm 1,41$	$8,58 \pm 1,96$
ER $_{\beta}$	$1,81 \pm 0,39$	$1,27 \pm 0,28$
mPR	$0,48 \pm 0,12$	$0,46 \pm 0,25$
PR-A	$1,76 \pm 0,83$	$0,67 \pm 0,21$
PR-B	$0,54 \pm 0,28$	$0,45 \pm 0,14$
PGRmC1	$1,12 \pm 0,18$	$0,15 \pm 0,12^*$
bcl-2	$13,34 \pm 1,65$	$10,12 \pm 1,31$
p53	$5,98 \pm 1,21$	$3,38 \pm 1,52$
MMP-9	$3,62 \pm 1,49$	$0,59 \pm 0,27$
TIMP1	$53,90 \pm 7,89$	$62,01 \pm 11,28$
TIMP2	$28,24 \pm 4,98$	$33,29 \pm 11,31$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе без рецидива

Для оценки чувствительности и специфичности найденного нами маркера мы использовали ROC-анализ, представленный на рисунке 1.

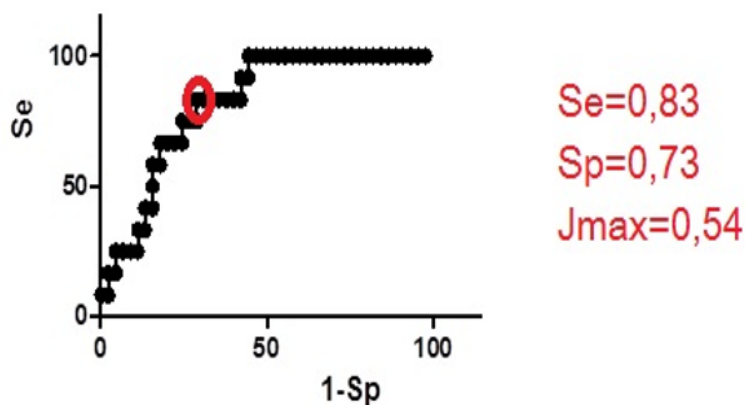


Рисунок 1 – ROC-кривая для маркера PGRmC1

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, Jmax – индекс Йодена. AUC = 0,82 (AUC – площадь под кривой или интегральный показатель прогностической эффективности маркера)

Оптимальной точкой на ROC-кривой можно считать ту, которая имеет наибольшее значение чувствительности при наименьшем значении доли ложноположительных результатов. Эта точка может быть найдена с помощью индекса Йодена (J – Youden index), как максимальное отличие ординат ROC-кривой и диагонали: $J = \max(Se + Sp - 1)$. Максимальным индексом Йодена стало значение 0,54, которое соответствует чувствительности 83% и специфичности 71%. Значение экспрессии гена PGRmC1 для найденных значений чувствительности и специфичности стало значение 0,1 у.е. (относительно гена GAPDH). Прогностическая ценность (эффективность) – 0,82 (AUC – площадь под кривой), что характеризует наш маркер как отличный классификатор. Выявленный маркер может служить основанием для дифференцированного подхода при выборе терапии эндометриоза яичников.

На следующем этапе нашего исследования был выполнен сравнительный анализ экспрессии генов рецепторов эстрадиола (mER , ER_{α} , ER_{β}) и прогестерона ($PGRmC_1$, mPR , $PR-A$, $PR-B$) в ткани первичного эндометриоидного образования яичников и при рецидиве заболевания. Результаты исследования экспрессии генов рецепторов стероидных гормонов у наблюдаемых представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Экспрессия генов стероидных рецепторов у пациенток с первичным эндометриозом яичников и рецидивом заболевания ($M \pm Std.Err$), у.е.

Изученные показатели	Первичный эндометриоз n=82	Рецидив эндометриоза n=12
mER	14,98 ± 1,12	45,23 ± 8,72*
ER_α	10,63 ± 1,13	1,73 ± 0,84*
ER_β	1,69 ± 0,32	10,12 ± 2,84*
mPR	0,46 ± 0,15	1,21 ± 0,75
PR-A	1,42 ± 0,24	2,17 ± 1,12
PR-B	0,45 ± 0,09	1,12 ± 0,38
PGRmC1	0,93 ± 0,21	0,61 ± 0,32

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе первичного эндометриоза

Проведенный сравнительный анализ полученных показателей выявил достоверное увеличение уровней мРНК mER ($p=0,0016$) и ER_{β} ($p=0,0024$), а также достоверное снижение экспрессии мРНК ER_{α} ($p=0,0001$) в образцах рецидива эндометриоза, по сравнению с первичным заболеванием. Уровни экспрессии прогестероновых рецепторов mPR , $PR-A$, $PR-B$ и $PGRmC1$ в

образцах первичного эндометриоза и рецидива не имели достоверных различий ($p > 0,05$), что свидетельствует о сохраненной чувствительности ткани к гестагенам.

Выводы:

1. Установлено, что для железисто-кистозного эндометриоза, в отличие от его кистозного варианта, характерно наличие более выраженного болевого синдрома, высокой частоты нарушений менструального цикла, функции кишечника, дизурических и астено-невротических расстройств, вторичного бесплодия; средние показатели СА-125 и СА-19-9 достоверно выше ($p < 0,05$) у пациенток с железисто-кистозным эндометриозом яичников, по сравнению с аналогичными показателями у больных с кистозным эндометриозом, с тенденцией к повышению средних значений при двусторонней локализации эндометриоидных образований.
2. При морфометрическом исследовании выявлено, что средний диаметр удаленных эндометриоидных образований железисто-кистозного варианта в 2,5 раза меньше ($p < 0,05$), толщина удаленной ткани яичника, в среднем, в 2 раза больше ($p < 0,05$), средняя толщина стенки эндометриоидного образования и толщина выявленного фиброза меньше, среднее количество удаленных фолликулов выше в 2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с кистозным вариантом эндометриоза. Установлено, что в группе пациенток с железисто-кистозным эндометриозом среди общего пула удаленных примордиальных фолликулов 67,1% были с гистологическими признаками дегенерации, в группе с кистозным эндометриозом – 24,0% ($p < 0,05$).
3. Молекулярно-биологические особенности эндометриоидных образований яичников характеризуются изменением экспрессии стероидных рецепторов, нарушением процессов тканевого ремоделирования и апоптоза: при железисто-кистозном эндометриозе увеличена экспрессия мРНК PR-A, PR-B и MMP-9 ($p < 0,05$) и снижена экспрессия PGRmC1 ($p < 0,05$), в ткани кистозного эндометриоза повышены уровни экспрессии мРНК ER β , PR-A, PR-B, bcl-2, p53 и MMP-9 ($p < 0,05$), по сравнению с неизменной яичниковой тканью. В ткани кистозного эндометриоза выявлено достоверное повышение экспрессии PR-A, PGRmC1 и Bcl-2, а также снижение уровня мРНК TIMP1 ($p < 0,05$), по сравнению с железисто-кистозным эндометриозом.
4. В ткани эндометриоза яичников больных с рецидивом после лечения обнаружено достоверное снижение ($p < 0,05$) экспрессии гена рецептора

PGRmC1, по сравнению с образцами пациенток без рецидива заболевания. Согласно результатам ROC-анализа, данный показатель может быть использован как маркер прогноза риска рецидивирования эндометриоза яичников (пограничное значение 0,1 у.е., чувствительность маркера 83%, специфичность 71%).

5. В образцах рецидива эндометриоза яичников установлено достоверное увеличение ($p < 0,05$) уровней экспрессии мРНК mER и ER $_{\beta}$, а также достоверное снижение ($p < 0,05$) экспрессии мРНК ER $_{\alpha}$, по сравнению с первичным заболеванием. Выявленное отсутствие различий в экспрессии рецепторов прогестерона свидетельствует о сохранении чувствительности к гестагенотерапии ткани рецидива эндометриоза яичников.

Практические рекомендации:

1. Всем пациенткам с эндометриоидными образованиями яичников на дооперационном этапе показана трансвагинальная эхография в режиме 2Д / УЗИ с ЦДК; оценка уровня опухолеассоциированных антигенов СА-125, СА-19,9, определение АМГ в сыворотке крови.
2. С целью прогнозирования рецидива эндометриоза яичников после оперативного лечения целесообразно проводить исследование экспрессии гена рецептора PGRmC1 в образцах удаленной эндометриоидной ткани. Уровень экспрессии PGRmC1 $< 0,1$ у.е. является показателем риска развития рецидива заболевания.
3. При показателе PGRmC1 $\geq 0,1$ у.е. наблюдаемым с эндометриоидными яичниковыми образованиями необходима многоуровневая оценка морфофункционального состояния яичников с учетом ультразвуковых и биохимических индикаторов не менее одного раза в течение года после оперативного лечения.
4. Пациенткам группы риска рецидивирования (уровень экспрессии PGRmC1 $< 0,1$ у.е.) рекомендуется дополнительное УЗИ органов малого таза, контроль онкомаркеров не менее двух раз в год, а также назначение более агрессивного противорецидивного гормонального лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение ключевых молекулярных механизмов развития эндометриоидных яичниковых образований различных клинικο-морфологических вариантов с целью формирования базовых критериев для

создания лекарственных препаратов, воздействующих непосредственно на молекулярно-биологические звенья их патогенеза.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Булатова, Л.С. Органосохраняющее хирургическое лечение эндометриoidных кист яичников. Состояние овариального резерва / Кавтеладзе Е.В., Бирюков А.Е., Булатова Л.С., Олимпиева С.П., Соломатина А.А., Михалева Л.М., Шабрина О.В. // **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2013 – Спец. Выпуск, №2. – С. 15-18.
2. Булатова, Л.С. Значимость шкалы серого цвета (meangreyvalue) в дифференциальной диагностике эндометриоза яичников / Соломатина А.А., Шабрина О.В., Кавтеладзе Е.В., Булатова Л.С., Садовникова Е.А. // VI Международная конференция молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2013 – Спец. Выпуск, №2. – С 93-96.
3. Bulatova, L.S. Histological analysis of ovarian tissue and follicle loss after laparoscopic exicion of endometriomas / Solomatina A.A., Kavteladze E.V., Shabrina O.V., Tiumenseva M. Y., Bulatova L.S. // 2-nd European Congress on Endometriosis. Journal of endometriosis and pelvic pain disorders. – Berlin. Germany. – 2013. – №5. – P. 66-67.
4. Булатова, Л.С. Экспрессия генов рецепторов половых стероидов и молекулярных параметров в ткани у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом яичников / Коцюбинская Н.А., Булатова, Л.С., Соломатина А.А., Карева Е.Н. // **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2014 – Спец. Выпуск, №2. – С 214-215.
5. Булатова, Л.С. Сравнительная оценка объема удаленной ткани яичника при различных вариантах эндометриоза / Михалева Л.М., Соломатина А.А., Кавтеладзе Е.В., Бирюков А.Е., Швабрина О.В., Булатова Л.С., Садовникова Е.А., Тюменцева М.Ю. // Сборник материалов международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – 2014. – С.180-182.
6. Bulatova, L. Morphologic characteristics of ovarian tissue adjacent to the cyst wall of endometrioma / Solomatina A., Kavtelasze L., Tyumentseva M., Bulatova L. // Materials of 12th world congress on endometriosis. – Brazil. – 2014. – P.189.

7. Булатова, Л.С. Шкала серого цвета (meangreyvalue) – новый метод оценки экзогенности эндометриоза яичников / Хамзин Э.З., Иванищик А.О., Шабрина О.В., Кавтеладзе Е.В., Булатова Л.С., Садовникова Е.А. // Материалы V Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2014»: в 2 т. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2014 – Том 1. – С. 98-99.
8. Bulatova, L.S. Gene expression of steroid reception in the tissues in women with ovarian endometriosis / Solomatina A.A., Bulatova L.S., Shabrina O.V., Tyumentceva M.U., Strygina V.A. // 16th World Congress on Human Reproduction. 18-21 March, Berlin, Germany. AbstractBook. – 2015. – P.36.
9. Булатова, Л.С. Эндометриоидные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Савельева Г.М., Соломатина А.А., Карева Е.Н., Булатова, Л.С., Коцюбинская Н.А. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2015 – Том 14. – №5. – С. 5-10.
10. Булатова, Л.С. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона при эндометриозе яичников / Карева Е.Н., Булатова Л.С., Коцюбинская Н.А., Соломатина А.А. // **Молекулярная медицина.** – 2015. – №5. – С. 35-40.
11. Bulatova L.S. Recurrence of ovarian endometriosis / Strygina V.A., Solomatina A.A., Bulatova L.S., Sadovnikova E.A., Hamzin I.Z. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2015 – Том 14. – №6. – С.29-33.
12. Булатова, Л.С. Преди́ктор эффективности противорецидивной терапии эндометриоза яичников препаратом диеногест / Коцюбинская Н.А., Булатова Л.С., Елкин Д.С., Карева Е.Н., Соломатина А.А. // Сборник материалов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова – 2015 – С. 164-165.
13. Булатова, Л.С. Экспрессия генов рецепторов половых стероидов и молекулярных параметров в ткани у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом яичников кистозного и железисто-кистозного типов / Коцюбинская Н.А., Булатова Л.С., Карева Е.Н., Соломатина А.А. // Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2015 – Спец. Выпуск, №2. – С. 358-359.
14. Булатова, Л.С. Эндометриоидные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Булатова, Л.С., Сtrygina В.А., Хамзин Э.З., Шуйская Д.А., Месропян Э.Д. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016 – Спец.выпуск, №LXV. – С. 34.

15. Булатова, Л.С. Молекулярные механизмы действия прогестерона в эндометрии / Карева Е.Н., Соломатина А.А., Бехбудова Л.Х., Коцюбинская Н.А., Горенкова О.С., Тихонов Д.А., Ивановская Т.Н., Булатова Л.С. // **Молекулярная медицина.** – 2016 – Том 14. – №3. – С. 9-16.
16. Bulatova, L. Recurrent endometrioid ovarian formations. Features of steroid hormone receptors expression in tissues / Solomatina A., Kareva E., Bulatova L., Kotsyubinskaya N., Shishkina D., Surkova E. // Materials of 17th world congress on human reproduction. – Rome, Italy. – 2017. – P.22-23.
17. Булатова, Л.С. Способ определения вида эндометриоидных образований яичников / Савельева Г.М., Шимановский Н.Л., Карева Е.Н., Соломатина А.А., Булатова Л.С., Коцюбинская Н.А., Камагина Е.В., Суркова Э.С. // **Патент на изобретение № 2625751** – 2017.
18. Булатова, Л.С. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников / Соломатина А.А., Стрыгина В.А., Хамзин И.З., Булатова Л.С., Степанян Э.С. // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2017. – №17(4). – С.43-48.
19. Булатова, Л.С. Рецидивирующие эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Булатова Л.С., Соломатина А.А., Карева Е.Н., Шишкина Д.И., Суркова Э.С. // Сборник материалов XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» – 2017 – С. 34-35.
20. Булатова, Л.С. Рецидивирующие эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометриоидной ткани / Шишкина Д.И., Суркова Э.С., Соломатина А.А., Карева Е.Н., Булатова Л.С., Коцюбинская Н.А. // Сборник тезисов XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых – 2017 – С. 32-33.
21. Булатова, Л.С. Эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Савельева Г.М., Соломатина А.А., Карева Е.Н., Булатова Л.С., Коцюбинская Н.А. // **Вестник Российского Государственного медицинского университета.** – 2018 – Спец. Выпуск, №1. – С. 60-64.