

На правах рукописи

СТРЫГИНА ВАЛЕРИЯ АНДРЕЕВНА

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ
ЯИЧНИКОВ.
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ**

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 имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Соломатина Антонина Андреевна

доктор медицинских наук, профессор

Михалева Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Духин Армен Олегович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Умаханова Мадина Мусаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Эндометриоз – мультифакториальное полипотентное заболевание, занимающее второе место в структуре гинекологической патологии (Адамян Л.В.,2016; Вартанян С.Л.,2016; Духин А.О.,2016; Айламазян Э.К.,2017; Muzii L.,2015; Nickkho-Amiry M.,2018). Широкая распространенность эндометриоза среди молодых женщин в наиболее продуктивный период их жизни осложняется рецидивирующим течением заболевания, вследствие чего возникает необходимость в повторных хирургических вмешательствах (Чернуха Г.Е., 2015).

Несмотря на совершенствование принципов эндовидеохирургического лечения, частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 6,4% - через 2 года, 10% - через 3 года и 30,9% - спустя 8 лет (Lee S.,2017). Еще на дооперационном этапе имеются сведения о влиянии прилежащего эндометриоидного образования на состояние ооцит-фолликулярной системы яичниковой паренхимы (Kitajima M.,2017). Повторные оперативные вмешательства, несмотря на следование принципам функциональной хирургии, неуклонно приводят к редукции фолликулярного пула гонад, что выступает контраргументом против хирургических методик (Гаспаров А.С.,2014; Evans M.B.,2017; Lytle Schumacher B.M.,2018). Снижение овариального резерва и угнетение функции гонад требуют конкретизации представлений о морфофункциональном состоянии яичников (Кузнецова И.В.,2016; Kitajima M.,2017; Muller V.,2018). Небезопасность хирургической травмы обосновывает необходимость бережного и щадящего отношения к яичникам, поскольку основной контингент оперируемых составляют пациентки с нереализованной репродуктивной функцией (Крутова В.А.,2016; Дубровина С.О., 2016; Давыдов А.И.,2018).

В арсенале исследователей активно приобретает значение иммуногистохимический метод патологоанатомической визуализации (Коган Е.А.,2014; Леваков С.А.,2016). Отечественными и зарубежными исследователями подчеркивается высокая диагностическая ценность метода в отношении оценки и мониторинга фундаментальных процессов пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, так и в отношении более специфических механизмов, в частности, участия в эстроген- и прогестерон-опосредованных

сигнальных каскадах (Адамян Л.В., 2017; Bhat R.G., 2014; Bourdel N., 2018). В связи с вышеизложенным приобретает научно-практический интерес идентификация функциональной активности овариальной паренхимы и молекулярно-генетических особенностей рецидивирующих эндометриоидных образований яичников для разработки тактики ведения больных, что легло в основу работы.

Цель исследования

На основании изучения морфофункционального состояния яичников и иммуногистохимических исследований определить персонализированный подход к ведению пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.

Задачи исследования

1. Изучить особенности эхографической визуализации рецидивирующих эндометриоидных образований яичников с учетом гистологического варианта. Оценить морфофункциональное состояние яичников при рецидивирующих эндометриоидных образованиях с учетом гистологического варианта строения до и после оперативного вмешательства.
2. Обосновать значимость эхографических (количество антральных фолликулов, их диаметр и показатели интраовариальной перфузии) и эндокринных индикаторов (антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин В) овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников.
3. Исследовать состояние репродуктивной функции с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства.
4. Оценить морфометрические параметры стенки рецидивирующих эндометриоидных образований яичников и показатели качественного и количественного состава фолликулов.
5. Изучить иммуногистохимические особенности рецидивирующих эндометриоидных образований яичников.

Научная новизна

В результате проведенного исследования получены приоритетные данные по оценке морфофункционального состояния яичников после моностеральной лапароскопической энуклеации рецидивирующих эндометриоидных образований яичников на основании индикации эхографических и эндокринных показателей овариального резерва с учетом гистологического варианта.

Мультифакторный анализ критериев функциональной активности оперированных гонад продемонстрировал, что с увеличением диаметра, количества лоцируемых образований внутри овариальной паренхимы и при парапортальной визуализации, выявлялись дефекты фолликуло- и лютеогенеза. При величине образований более 4,5 см в диаметре и с увеличением возраста пациентки (старше 35 лет), отмечалось статистически достоверная редукция овариальной паренхимы вследствие непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника после повторного оперативного вмешательства. Использование комбинированной коагуляции для применения дополнительного гемостаза, приводило к фиброзированию и нарушению трофики гонад в проекции ворот яичника. Адаптационным механизмом в ответ на преждевременное истощение овариального запаса оперированной гонады выступало транзитное формирование викарной гипертрофии контрлатерального яичника.

В сравнительном аспекте обоснована значимость определения эндокринных маркеров овариального резерва при рецидивировании эндометриоза яичников. Наряду с эхографическими и сывороточными предикторами, доказана многофакторность снижения фертильного потенциала после органосохраняющих операций на яичниках и проведена качественная и количественная оценка фолликулогенеза на основании проведения патологоанатомического исследования с морфометрией, полученных в ходе оперативного вмешательства, образцов рецидивирующих эндометриоидных образований яичников.

Внедрение иммуногистохимического исследования с целью изучения молекулярно-биологических особенностей рецидивирующих эндометриоидных образований яичников продемонстрировало вариабельность и высокую диагностическую ценность со смещением акцента в пользу повышения пролиферативного потенциала, снижения антиапоптотического вектора и повышения межклеточной адгезии.

Практическая значимость работы

При проведении многоуровневого анализа параметров овариального резерва наблюдаемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями дана оценка морфофункционального состояния овариальной паренхимы оперированной гонады и гормонального гомеостаза после органосохраняющих операций. Обоснована и апробирована система дифференцированных диагностических мероприятий для оптимизации персонализированной тактики у наблюдаемых, которым повторно предстоит лапароскопическое вылущивание эндометриоидного образования яичников.

Иммуногистохимическая верификация рецидивирующих эндометриоидных образований свидетельствует о высокой прогностической ценности изученных маркеров и возможности применения их для дифференцированного подхода в послеоперационном периоде и назначения гормональной коррекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изучение морфофункционального состояния яичников при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников невозможно без интегральной оценки эхографических и гуморальных показателей овариального резерва. Визуализацию рецидивирующих эндометриоидных образований следует осуществлять с применением 2D-УЗИ с цветовой доплерометрией. Детекция овариальной функции нецелесообразна без многоуровневого мониторинга сывороточных показателей антимюллера гормона, фолликулостимулирующего гормона и ингибина В.
2. Валидация параметров фертильного потенциала на дооперационном этапе приобретает высокую актуальность вследствие повторных хирургических вмешательств на яичниках, ассоциированных с непреднамеренным удалением интактной овариальной паренхимы, прилежащей к эндометриоидному образованию.
3. Энуклеация рецидивирующих эндометриоидных образований яичников ассоциирована с непреднамеренным удалением прилежащей интактной ткани яичника, несмотря на соблюдение концепции функциональной хирургии, и является неблагоприятным фактором в отношении функциональной активности оперированной гонады. При выраженном снижении овариального

резерва необходим персонализированный подход и стратификация репродуктивного потенциала с неотлагательным использованием ВРТ.

4. Иммуногистохимическое исследование может быть использовано для дифференциации активности (агрессивности) характера эндометриоидных образований с целью разработки дифференцированного подхода с учетом молекулярно-биологических особенностей. При рецидивирующем течении оценка иммуногистохимических маркеров свидетельствует о низком уровне апоптоза (повышение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 и снижение индуктора p53), высоком пролиферативном потенциале (Ki-67) и активных процессах инвазии и межклеточной адгезии (b-катенин).

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.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ, ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ. Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: V международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований» (Норт-Чарлстон, США, 2014); XI конгрессе Европейского общества гинекологов (Прага, Чехия, 2015); Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых–2016» (Санкт-Петербург, 2016); научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016); Международной медицинской конференции (Краков, Польша, 2016); XI и XII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и

молодых ученых (Москва, 2016, 2017); XXXI Международном конгрессе Международной Академии по патологии и XXVIII Европейском конгрессе патологов (Кельн, Германия, 2016); XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2017).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, сотрудников лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», коллектива сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ г. Москвы и Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы (протокол №2 от 14.09.2018г).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 22 работы, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личное участие автора

Диссертантом были изучены современные отечественные и зарубежные источники литературы. Автором лично проведена работа по клинико-инструментальному скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследований.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 207 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 260 источников, из них 63 - отечественных и 197 -

зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 22 таблицами, 4 диаграммами, 10 рисунками.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена в период с 2014 по 2017 годы в гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав.кафедрой – академик РАН, профессор М.А.Курцер) ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе городской клинической больницы №31 ДЗ г.Москвы (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.) и в лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (зав.лабораторией – профессор, д.м.н. Михалева Л.М.).

Согласно поставленным цели и задачам, нами изучено состояние овариального резерва до и после моностеральной лапароскопической цистэктомии и иммуногистохимический фенотип пациенток с рецидивирующими эндометриозными образованиями яичников. В исследование включены 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. **Основную группу (I)** составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриозными образованиями яичников (РЭОЯ), во **II – группу сравнения** - вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В **подгруппу А** вошли пациентки с кистозным, в **подгруппу В** – с железисто-кистозным вариантом.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациенток от 19 до 40 лет, моностеральные эндометриозные образования яичников, отсутствие приема комбинированных оральных контрацептивов и а-ГнРГ в течение 6 месяцев до хирургического лечения. *Критерии исключения* составили ранее перенесшие операции на придатках матки, за исключением эндометриоза, больные с пограничными и злокачественными опухолями яичников, эндокринными заболеваниями, ИМТ более 30 кг/м².

На дооперационном этапе всем пациенткам проводилось общеклиническое, ультразвуковое с ЦДК, клиничко-лабораторное обследование. С целью изучения морфофункционального состояния овариальной паренхимы до и после

хирургического лечения осуществлялся эхографический скрининг в двухмерном режиме с доплерометрией.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование выполнялось до операции и через 3, 6 и 12 месяцев после операции на аппарате Logic P6 (GE Health Care, США) по стандартной методике с использованием трансвагинального (3,3-10,0 МГц) датчика.

Динамическая оценка *биохимических индикаторов* овариального резерва проводилась в режиме до и через 3, 6 и 12 месяцев после лапароскопической монолатеральной энуклеации. Концентрацию гипофизарных и стероидных гормонов сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, набор реактивов «Hoffman La Roche», Швейцария). Для определения сывороточной экспрессии АМГ и ингибина В использовался набор DRS (США) и Roche (Швейцария). У всех наблюдаемых с помощью диагностического набора реактивов «Hoffman La Roche» (Швейцария) определялся уровень концентрации опухолеассоциированного антигена СА-125 как до хирургического лечения, так и после него через 3, 6 и 12 месяцев. *Лапароскопия* выполнялась по стандартной методике с использованием оборудования «Karl Storz» (Германия). Гемостаз при необходимости осуществлялся с использованием точечной биполярной или аргоноплазменной коагуляции. 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 «Plasma Jet» (Великобритания).

Патологоанатомическое исследование удаляемого тканевого фрагмента яичника включало в себя: гистологическое, гистохимическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование со статистической обработкой полученных результатов.

Патологоанатомическая диагностика проводилась по стандартной методике. Перед гистологическим исследованием биоптаты яичников фиксировали в 10%-ом нейтральном забуференном формалине. Гистологическая проводка осуществлялась на гистопроцессоре ASP300S фирмы Leica (Германия). После заливки в парафин, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методике *трехэтапного окрашивания по Маллори* с целью определения степени развития фиброза в строме стенки эндометриоидного

образования, свидетельствующего о давности процесса. Гистологические препараты просматривали на микроскопе DML 1000 Leica (Германия).

Морфометрическое исследование проводилось с использованием анализатора изображения по программе Leica Qwin: выполнялось измерение толщины удаленной ткани яичника (Т, мкм), толщины стенки эндометриоидного образования (Е, мкм) и толщины фиброза стенки (F, мкм). Оценивали качественный и количественный состав фолликулов в удаленной ткани яичника у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичника и впервые выявленными.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител (DAKO, UK, LabVision, USA): к рецепторам эстрогена и прогестерона, маркеру пролиферативной активности клеток негистоновому белку Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, проапоптотическому белку p53, белку межклеточной адгезии b-катенину.

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

При актуализации клинико-анамнестических данных достоверно чаще рецидивы эндометриоза яичников возникали в период расцвета репродуктивной функции в соответствии с системой стадий старения STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) [Harlow.,2011]. Возраст наблюдаемых варьировал от 19 до 40 лет (средний возраст - $30,72 \pm 4,95$ лет). Исследуемые в I и II группах были сопоставимы по возрасту (в I группе - $29,94 \pm 4,96$ года, во II - $31,5 \pm 4,93$ года).

Эхографическими особенностями РЭОЯ являлись: мультикистозный характер эндометриоидных образований в структуре пораженной гонады; наличие утолщенной капсулы РЭОЯ с формированием сонографически определяемого двойного контура; анэхогенного внутреннего содержимого с визуализируемыми в

ультразвуковом срезе плотными гиперэхогенными включениями и/или перегородками (септами).

В ходе выполненной научно-исследовательской работы установлена динамическая трансформация показателей овариального резерва у наблюдаемых с РЭОЯ. На основании дооперационного эхографического скрининга в подгруппе с *кистозным вариантом рецидивов* фолликулярный аппарат представлен в виде оттесненных к периферии яичника неправильной формы анэхогенных включений. Количество АФ варьировало от 3 до 7 ($6,2 \pm 1,2$), превышая данный параметр в подгруппе железисто-кистозного варианта РЭОЯ ($4,5 \pm 1,5$). Изучение *железисто-кистозного варианта РЭОЯ* на *дооперационном этапе* свидетельствовало, что объем неизменной овариальной ткани изменялся от 3,4 до 7,9 см³ ($5,4 \pm 2,2$ см³) и был в 1,3 раза меньше по отношению к кистозному варианту и 1,4 раза ниже при сравнении с показателями впервые выявленного эндометриоза яичников. Анализ доплерометрических показателей и параметров фолликулогенеза у наблюдаемых с РЭОЯ характеризовался вариабельностью. Особенностью морфофункционального состояния при парапортальной локализации являлась персистенция фолликула со сниженной перифолликулярной перфузией и повышением внутрияичникового импеданса (таблица 1). Кумулятивная частота овуляции не отличалась у наблюдаемых с рецидивом в зависимости от гистотипа, однако достоверно реже фиксировалась при ультразвуковом скрининге при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ.

Через 3 месяца после энуклеации РЭОЯ отмечена редукция овариальной паренхимы в 1,4 раза и 1,3 раза, соответственно, в подгруппах с кистозным и железисто-кистозным гистотипом, пула антральных фолликулов - в 1,3 раза в сравнении с дооперационными значениями. Наиболее выраженное снижение объема оперированного яичника в 2,2 раза выявлено у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение, за счет редукции фолликулярного аппарата и отмечено у наблюдаемых позднего репродуктивного возраста (35-39 лет). Динамические изменения фолликулогенеза характеризовались запоздалым формированием доминантного фолликула у 38,2% и у 35,0% с учетом гистологического варианта. При доплерометрии у наблюдаемых с РЭОЯ

железисто-кистозного варианта отмечалось снижение интенсивности интраовариального кровотока в 1,4 раза при соотношении с *дооперационными значениями* (таблица 1).

Через 6 месяцев ультразвуковой мониторинг кистозного варианта рецидивов свидетельствовал о снижении показателей овариального резерва на 25,6% в сравнении со значениями до операции. У 22 (32,35%) наблюдаемых отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника. У каждой третьей пациентки овуляции установлено не было, что сопровождалось «плато» стромального кровотока в течение менструального цикла с сохраняющимися низкими значениями максимальной артериальной скорости.

Таблица 1

Ультразвуковые индикаторы овариального резерва у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников

УЗ параметры ОР		I группа РЭОЯ N=88							
		Кистозный вариант n=68				Железисто-кистозный вариант n=20			
		До	3 мес	6 мес	12 мес	До	3 мес	6 мес	12 мес
Объем яичника, см ³		6,4±1,6	4,5±1,8	4,7±0,6	3,8±1,4	5,4±2,2*	4,2±1,7	3,8±0,6*	3,6±0,5
КАФ		6,2±1,2	5,2±1,5	3,1±1,8	2,7±1,8	4,5±1,5*	4,4±1,6	4,0±2,3	4,1±1,8
Диаметр фолликулов, мм		6,7±2,8	6,2±2,7	6,4±3,2	6,6±2,4	5,8±2,9	4,7±2,1	5,1±2,8	6,2±2,1
Овуляция в оперирован- ном яичнике, Абс., %		26 (38,2%)	22 (32,3%)	42 (61,8%)	38 (55,8%)	9 (45,0%)	7* (35,0%)	8 (40,0%)	8 (40,0%)
МАС, см/сек	I	12,1±1,9	14,5±1,6	13,2±2,8	10,2±3,3	14,2±1,7*	10,1±1,7	10,8±2,9	11,2±2,8
	II	-	12,3±2,3	16,6±3,2	15,7±2,8	-	13,4±4,8	14,6±0,5*	13,9±2,3
ИР	I	0,69±0,06	0,46±0,03	0,38±0,04	0,48±0,06	0,59±0,05*	0,44±0,03	0,47±0,02	0,57±0,08*
	II	-	0,42±0,04	0,41±0,03	0,44±0,08	-	0,42±0,06	0,52±0,13*	0,56±0,03

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с показателями IA подгруппы

Эхографическая оценка овариального резерва *спустя 6 месяцев РЭОЯ железисто-кистозного варианта* характеризовалась снижением в 1,4 раза объема яичников и показателей кровотока в сравнении с результатами, полученными до хирургического вмешательства ($p < 0,05$). При диаметре РЭОЯ более 25 мм и парапортальной локализации у 6 (75,0%) наблюдаемых, где использовался комбинированный гемостаз, объем оперированного яичника не превышал 3,5 см³ ($p < 0,05$). При динамическом наблюдении овуляция установлена у каждой

четвертой. У 30,0% наблюдений на 19-20 день менструального цикла определялся доминантный фолликул, диаметр которого не превышал 14 мм, овуляция не установлена, что расценено нами как синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ).

Динамический мониторинг *через 12 месяцев* подтвердил тенденцию к значительному снижению эхографических показателей овариального резерва РЭОЯ: объем оперированного яичника составил $3,8 \pm 1,4$ см³, количество АФ - $2,7 \pm 1,8$. Антральные фолликулы визуализировались в виде эхонегативных деформированных включений от 4 до 8 мм ($6,6 \pm 2,4$), лоцируемых на периферии и в центральной части оперированной гонады.

Полученные сонографические показатели овариального резерва нашли отражение в результатах сывороточных индикаторов. У наблюдаемых с *кистозным вариантом РЭОЯ на предоперационном этапе* уровень АМГ составил $2,7 \pm 1,3$ нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем в группе сравнения и 1,4 раза больше, чем при железисто-кистозном варианте РЭОЯ, $p < 0,05$. У 11 (55,0%) обследуемых с *железисто-кистозным вариантом РЭОЯ* с парапортальной локализацией АМГ не превышал 1,3 нг/мл. Наиболее низкие значения АМГ установлены у наблюдаемых, эхографически у которых определялись 2 эндометриоидных образования, при этом объем овариальной ткани не превышал 3 см³, обуславливая экстремально низкие значения гормона от 0,3 нг/мл до 0,7 нг/мл.

Концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) *на предоперационном этапе* соответствовала нормативным показателям. Наиболее выраженный подъем секреции ФСГ отмечен у больных, дважды перенесших оперативное лечение в анамнезе, за счет редукции фолликулярного аппарата и категории позднего репродуктивного возраста (35-39 лет).

Через 3 месяца после энуклеации РЭОЯ установлено снижение АМГ в 1,9 раз и в 1,6 раз при сопоставлении с дооперационными значениями кистозного и железисто-кистозного варианта, соответственно. У 6 пациенток с *кистозным вариантом рецидивов* старше 35 лет с диаметром образований более 4,5 см, концентрация АМГ имела низкие значения и варьировала от 0,37 до 0,56 нг/мл. У

35,0% наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом с объемом оперированного яичника менее 3 см³, показатели АМГ составили в среднем $0,42 \pm 0,34$ нг/мл. Анализ через 3 месяца после оперативного вмешательства с РЭОЯ свидетельствовал о повышении концентрации ФСГ. Не получено статистически достоверных колебаний в зависимости от гистотипа. Численные показатели ФСГ у пациенток с 2 визуализируемыми образованиями в проекции ворот яичника достигали 15,6 МЕ/л, что обусловлено снижением плотности клеток-мишеней гранулезы в паренхиме яичника и нарушением развития антральных фолликулов. По мере динамического наблюдения у контингента исследуемых с РЭОЯ преобладающая редукция ингибина В отмечена **через 3 месяца** после операции.

Через 6 месяцев не получено достоверно значимых отклонений в среднегрупповых значениях АМГ у категории с *кистозным вариантом РЭОЯ* в сравнении с предыдущим обследованием - $1,6 \pm 0,7$ нг/мл. У 32,4% наблюдаемых констатируется улучшение морфофункционального состояния яичника. На протяжении всего периода наблюдения у 8 из 68 наблюдаемых с диаметром более 3 см РЭОЯ и локализации в области ворот яичника сохранялись выраженные нарушения генеративного аппарата: объем яичника - $3,6 \pm 0,8$ см³ и КАФ - $3,1 \pm 0,5$, что сопровождалось снижением сывороточной концентрации АМГ до 0,4 нг/мл.

Показатели АМГ **через 6 месяцев** у наблюдаемых с *железисто-кистозным вариантом РЭОЯ* статистически незначимо повысились ($1,4 \pm 0,8$ нг/мл), находясь в разбросе от 0,2 до 2,1 нг/мл, что, вероятно, обусловлено компенсаторно-приспособительной реакцией контрлатерального яичника с формированием викарной гипертрофии.

По истечении **12 месяцев** у категории с *кистозным вариантом РЭОЯ* оставались значительно сниженными уровень АМГ, объем оперированного яичника, КАФ. Индивидуально отмечено, что наиболее высокие цифры АМГ зарегистрированы у 4 пациенток ($2,4 \pm 0,2$ нг/мл) со сформировавшейся викарной гипертрофией контрлатерального яичника.

Колебания АМГ у исследуемых с *железисто-кистозным гистотипом РЭОЯ спустя 12 месяцев* демонстрировали снижение в 1,3 раза при анализе с дооперационными концентрациями ($p < 0,05$). Минимальные численные показатели

АМГ зафиксированы у 30,0% с объемом яичника не выше 3 см³ - эхографическая картина соответствовала синдрому истощенных яичников, как основному критерию яичниковой недостаточности.

Оценивая секрецию ФСГ *через 6-12 месяцев*, нами получены более высокие значения при сопоставлении с предыдущим исследованием. Анализ динамики ингибина В *через 6-12 месяцев* не продемонстрировал статистически значимых колебаний. При эксцентричной локализации РЭОЯ показатель протеина превышал искомый при парапортальной в 1,4 раза ($44,8 \pm 7,8$ пг/мл и $32,7 \pm 6,2$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$).

Руководствуясь достигнутыми результатами, интегральная оценка овариального резерва до оперативного вмешательства не состоятельна без индикации сонографических параметров и эндокринных показателей. Овариальные потери в наибольшей степени зарегистрированы у наблюдаемых с размером РЭОЯ более 4,5 см, парапортальной локализацией, с указанием в анамнезе на повторное хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников и старше 35 лет.

Согласно проведенному анализу, у преобладающего числа пациенток после монолатеральной энуклеации рецидивирующих эндометриоидных образований кистозного гистотипа овариальный резерв был умеренно сниженным (73,5%), у каждой четвертой (26,5%) – экстремально низким. У обследованных с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ после хирургического вмешательства удельный вес экстремально низких параметров фертильного потенциала зафиксирован у 30,0%.

При анализе менструальной и репродуктивной функции у исследуемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников при *умеренно сниженном* овариальном резерве повышался удельный вес гипоменструального синдрома, опсоменореи вплоть до возникновения аменореи у 2,3% наблюдаемых; осложненное течение беременности сопряжено с возникновением прогестероновой недостаточности и, как следствие, угрозой прерывания беременности у 6,8% и неразвивающейся беременностью у 5,7% исследуемых. При *экстремально низких показателях* овариального резерва отмечался наибольший процент инфертильности (63,8%).

Следовательно, инфертильным пациенткам с умеренным снижением овариального резерва после оперативного лечения целесообразно рекомендовать программу ВРТ через 6 месяцев после оперативного вмешательства во избежание потери овариального резерва с течением времени. При наличии умеренного снижения овариального резерва беременных пациенток необходимо персонифицировать в группу повышенного риска потери беременности и плацентарной недостаточности.

При экстремально низких индикаторах овариального резерва необходим алгоритмированный подход с решением вопроса о необходимости донации ооцитов в рамках реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Ультразвуковые и эндокринные признаки альтерации овариальной паренхимы при РЭОЯ нашли отражение в патоморфологических аспектах хирургического лечения. Информативность *гистохимического анализа по Маллори* наглядна на примере диффузного усиления процессов коллагенообразования и повышения удельного объема коллагеновых волокон у наблюдаемых с РЭОЯ в сравнении с таковым при впервые выявленном эндометриозе.

При морфометрическом исследовании выполненный анализ *толщины удаленной ткани* яичника, показал отсутствие статистически достоверных отличий в зависимости от варианта в группах РЭОЯ и ЭОЯ ($1163,07 \pm 590,84$ мкм и $1258,82 \pm 356,1$ мкм, $p=0,36$; $827,47 \pm 546,3$ мкм и $856,8 \pm 482,6$ мкм, $p=0,28$).

Анализируя показатели морфометрического исследования, медиана *толщины удаленной ткани* яичника с РЭОЯ составила 602,5 мкм, медиана *толщины фиброза* - 740 мкм.

Изучая толщину удаленной ткани яичника у наблюдаемых с *толщиной фиброза (Тср)* более 740 мкм, Тср превышало аналогичные показатели с величиной менее или равной 740 мкм в 1,7 раз ($p=0,048$). Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0.57, что соответствует прямой заметной тесноте связи в соответствии с таблицей Чеддока между указанными показателями. В ходе морфометрического исследования установлено, что толщина стенки РЭОЯ прямо пропорционально увеличивается с толщиной неизменной ткани яичника. При

детальном изучении микроскопической картины, нами прослежена зависимость *толщины удаленной ткани яичника от длительности межрецидивного интервала.*

При морфометрическом изучении фолликулярного аппарата получены межгрупповые различия с учетом гистологического варианта. Число фолликулов в I группе в 4,1 раза превышало плотность фолликулов в группе II. Гистологическая интерпретация удаленных образцов РЭОЯ характеризовалась превалированием примордиальных, первичных и вторичных фолликулов в структуре стенки образования. При энуклеации РЭОЯ диаметром более 3 см, число фолликулов превышало в 2,2 раза таковое в операционном материале с величиной образования менее или равной 3 см ($p=0,042$).

В ходе иммуногистохимического исследования расширено представление о фенотипе рецидивирующих и впервые выявленных эндометриoidных образований яичников (таблица 2). Спектр рецепторной активности к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителиального и стромального компонента РЭОЯ в I группе изменялся от 10 до 70% ($33,33\pm4,32\%$). Во II группе выраженность экспрессии находилась в пределах от 10 до 35% ($20,71\pm4,92\%$). Суммируя полученные результаты, в операционном материале РЭОЯ экспрессия ER достоверно выше, чем в образцах, полученных при впервые выявленном эндометриозе (критерий Манна-Уитни, $p=0,035$).

Таблица 2

Экспрессия иммуногистохимических показателей в образцах с РЭОЯ и ЭОЯ

Изучаемые параметры, %	I группа РЭОЯ	II группа ЭОЯ	p
bcl-2	$59,09\pm5,09$ [30;65]	$42,86\pm6,44$ [25;50]	$p=0,039$
p53	$4,17\pm1,40$ [5;10]	$19,29\pm1,84$ [15;25]	$p=0,048$
ki67	$25,83\pm3,95$ [10;65]	$12,14\pm4,06$ [5;30]	$p=0,042$
ER	$33,33\pm4,32$ [10;70]	$20,71\pm4,92$ [10;35]	$p=0,035$
PR	$30,56\pm3,92$ [25;40]	$55,71\pm9,68$ [30;75]	$p=0,055$
b-катенин	$51,67\pm4,14$ [30;60]	$38,57\pm4,82$ [30;45]	$p=0,039$

Особую роль в потенцировании заболевания играют нарушения в регуляции процессов апоптоза, антиапоптотических и пролиферативных каскадов. Уровень экспрессии белка **Ki-67** в энуклеированном материале рецидива эндометриоза яичников характеризовался флюктуацией значений. Для образцов тканей, полученных в ходе повторной монолатеральной энуклеации РЭОЯ, характерен более высокий (в 2,1 раза) пролиферативный потенциал в сравнении с гистологическим материалом впервые выявленных ЭОЯ, что свидетельствует о дисхронизме пролиферации в операционном материале сравниваемых групп.

Экспрессия проапоптотического белка **p53** при РЭОЯ почти в 4 раза ниже таковой при ЭОЯ, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ экспрессии ингибитора апоптоза **Bcl-2** показал, что уровень его выше в образцах, исследуемых с РЭОЯ – $59,09 \pm 5,09\%$ в отличие от пациенток с ЭОЯ – $42,86 \pm 6,44\%$ ($p = 0,039$). Обращает на себя внимание высокий уровень маркера Bcl-2, что препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптотических сигнальных путях.

Выявлена высокая экспрессия маркера межклеточной адгезии **b-катенина** в I группе пациенток – $51,67 \pm 4,14\%$, что превышает таковую во II группе – $38,57 \pm 4,82\%$ ($p = 0,039$). Данный факт свидетельствует об усилении процесса межклеточной адгезии в рецидивирующих эндометриоидных кистах яичника по сравнению с нерецидивирующим вариантом.

Таким образом, клинко-морфологические параллели при исследовании рецидивирующих эндометриоидных образований выявили, что клинические особенности коррелируют с данными морфологических и иммуногистохимических исследований, подтверждающих необходимость отдельного клинко-морфологического варианта эндометриоза яичников. РЭОЯ по молекулярно-биологическим показателям отличаются от впервые выявленного варианта более низким уровнем апоптоза, активными процессами пролиферации и межклеточной адгезии.

Выводы

1. Эхографическими индикаторами рецидивирующих эндометриоидных образований яичников являются наличие множественных эндометриоидных образований в структуре яичника; утолщенной капсулы; двойного контура с усилением эхо-сигнала от внутренней поверхности образования; анэхогенной структуры; плотных гиперэхогенных септ.
2. Степень элиминации овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников варьирует от 21% до 48%. Снижение фолликулярного запаса коррелирует с возрастом; длительностью межрецидивного интервала, с величиной образования, внутрияичниковой локализацией и вариантом гистологического строения.
3. При рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников концентрация антимюллера гормона и ингибина В снижались в 1,9 раз и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с дооперационными значениями, сывороточный уровень ФСГ повышался в 1,3-1,6 раз в послеоперационном этапе. У каждой четвертой пациентки показатели оставались статичными.
4. У исследуемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников при *умеренно сниженном* овариальном резерве повышался удельный вес гипоменструального синдрома, опсоменореи вплоть до возникновения аменореи у 2,3% наблюдаемых; осложненное течение беременности сопряжено с возникновением прогестероновой недостаточности и, как следствие, угрозой прерывания беременности у 6,8% и неразвивающейся беременностью у 5,7% исследуемых. При *экстремально низких показателях* овариального резерва отмечался наибольший процент инфертильности (63,8%).
5. Энуклеация рецидивирующих эндометриоидных образований сопровождалась непреднамеренным удалением прилежащей интактной ткани яичника в 100% наблюдений. При анализе количественного состава удаленной ткани яичника, количество фолликулов в операционном материале РЭОЯ превышало аналогичный показатель при впервые выявленных ЭОЯ в 4 раза.
6. В ходе иммуногистохимического типирования установлены достоверные межгрупповые отличия в рецепции половых стероидов: у наблюдаемых с

рецидивом экспрессия ER в 1,6 раз выше, а экспрессия PR в 1,8 раза ниже, чем в группе впервые выявленных эндометриоидных образований. Валидация иммуногистохимических маркеров свидетельствовала о низком уровне апоптоза (повышение экспрессии **Bcl-2** в 1,4 раза и снижение индуктора **p53** в 4 раза в группе рецидивирующих эндометриоидных образований), высоком пролиферативном потенциале (экспрессия **Ki-67** в 2,1 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения) и активных процессах межклеточной адгезии (уровень **β-катенина** при рецидивирующем варианте в 1,4 раза превышает таковой показатель при впервые выявленном).

Практические рекомендации

1. На дооперационном этапе всем пациенткам с эндометриодными образованиями яичников показано проведение комплексной предоперационной диагностики с использованием современных методов визуализации (2D-УЗИ с цветовой доплерометрией).
2. Пациенткам с рецидивами эндометриоидных образований необходима многоуровневая оценка тотального овариального резерва с учетом ультразвукового и биохимического скрининга.
3. Констатация неизбежного негативного влияния органосохраняющих операций на овариальный резерв при ранее верифицированном гистологическом заключении определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития infertility.
4. При наличии умеренного снижения овариального резерва беременных пациенток необходимо персонифицировать в группу повышенного риска потери беременности и плацентарной недостаточности. Infertильным пациенткам с умеренным снижением овариального резерва на дооперационном этапе необходима консультация репродуктолога. После оперативного лечения целесообразно рекомендовать программу ВРТ через 6 месяцев после оперативного вмешательства во избежание потери овариального резерва с течением времени.

5. При экстремально низких показателях овариального резерва необходим алгоритмированный подход и стратификация репродуктивного потенциала. При отсутствии наступления самопроизвольной беременности через 3 месяца можно рекомендовать использование ВРТ.
6. Определение иммуногистохимических показателей может быть использовано для дифференциации активности (агрессивности) характера эндометриоидных образований для разработки дифференцированного подхода с учетом молекулярно-биологических особенностей.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Стрыгина, В.А. Recurrence of ovarian endometriosis / В.А. Стрыгина, А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, Л.С. Булатова, Е.А. Садовникова // **Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии**. - 2015. - №6. -Т.14 -С. 29-33.
2. Стрыгина, В.А. Влияние аргоноплазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, В.А. Стрыгина, О.В. Братчикова, М.Ю. Тюменцева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. - 2016. - №15(5). - С. 20-25.
3. Стрыгина, В.А. Факторы риска рецидивирования эндометриоидных образований яичников / Д.А. Шуйская, В.А. Стрыгина, И.З. Хамзин, Э.Д. Месропян // Вестник Российского государственного медицинского университета - 2016. - Спец. выпуск, №1. С. 12.
4. Стрыгина, В.А. Эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов ткани / Л.С. Булатова, В.А. Стрыгина, И.З. Хамзин, Д.А. Шуйская, Э.Д. Месропян // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Спец. выпуск, №LXV. С. 34.
5. Стрыгина, В.А. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников / А.А. Соломатина, В.А. Стрыгина, И.З. Хамзин, Л.С. Булатова, Э.С.Степанян // **Российский вестник акушера-гинеколога**. - 2017. - №17(4). - С. 43-48.
6. Стрыгина, В.А. Иммуногистохимический фенотип рецидивирующих эндометриоидных образований яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.А.

Курцер, В.А. Стрыгина, Е.А. Садовникова // **Клиническая и экспериментальная морфология**. - 2017. - №4(24). - С.15-21.

7. Стрыгина, В.А. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза яичников в зависимости от тяжести заболевания / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, В.А. Стрыгина// **Клиническая и экспериментальная морфология**. - 2016. - № 3(19). - С.15-21.

8. Стрыгина, В.А. Морфологическая оценка удаленной ткани яичника рецидивирующих эндометриоидных образований после лапароскопической кистэктомии. / А.А.Соломатина, Л.М.Михалева, Е.В.Кавталадзе, А.Е.Бирюков, В.А. Стрыгина // *European Journal of Biomedical and Life Sciences*. — 2015. — № 2. — С. 45-50.

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

10. Стрыгина, В.А. Современные методы гемостаза и овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / И.З. Хамзин, А.А. Соломатина, М.Ю. Тюменцева, О.В. Братчикова, В.А. Стрыгина // *Международный медицинский журнал*. — 2017. — Т. 23, №3. — С. 39-44.

11. Стрыгина, В.А. Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием в определении характера яичниковых образований у беременных / А.А. Герасимова, А.А. Соломатина, П.А. Клименко, Е.В. Кавталадзе, Н.А. Магнитская, В.А. Стрыгина// **Российский вестник акушера-гинеколога**. — 2016. — Т. 16. — № 2. — С. 59-64.

12. Стрыгина, В.А. Иммуногистохимическая диагностика с антителами к гликоделину А и СА-125 у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников / Е.А. Садовникова, Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.Н. Болтовская, Н.А. Старосветская, И.И. Степанова, В.А. Стрыгина // *Сборник научных трудов международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии»*. - 2016. - С.228.

13. Стрыгина, В.А. Определение концентрации СА-125 и гликоделина А у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников в перитонеальной

жидкости и сыворотке крови / Е.А. Садовникова, Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.Н. Болтовская, Н.А. Старосветская, И.И. Степанова, В.А. Стрыгина // Сборник научных трудов международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». - 2016. - С.228.

14. Стрыгина, В.А. Иммуногистохимический фенотип рецидивирующих эндометриоидных образований яичников / В.А. Стрыгина, Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова // Сборник научных трудов международной научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». - 2016. - С.228.

15. Стрыгина, В.А. Сравнительная морфологическая оценка удаленной ткани яичника после лапароскопической кистэктомии доброкачественных образований яичника малой величины / А.А. Соломатина, М.С. Лологаева, А.О. Иванищук, В.А. Стрыгина, Э.Д. Месропян. X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Вестник РГМУ. - 2015. - №2. - С.38.

16. Стрыгина, В.А. Факторы риска рецидивирования эндометриоидных образований яичников / А.А. Соломатина, Д.А. Шуйская, В.А. Стрыгина, И.З. Хамзин, Э.Д. Месропян // XI международная (XX всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Сборник тезисов. – 2016. - С.12.

17. Стрыгина, В.А. Использование аргоноплазменной коагуляции при энуклеации эндометриоидных образований яичников. Овариальный резерв /А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, В.А. Стрыгина, Л.С.Булатова // XXX Юбилейный международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Материалы конгресса. – 2017. - С.210-211.

18. Strygina, V.A. Gene expression of steroid receptors in the tissues in women with ovarian endometriosis / A.A. Solomatina, L.S. Bulatova, O.V. Shabrina, M.U. Tyumentceva, V.A.Strygina // 16th World Congress on Human Reproduction 2015 18-21 March Berlin Germany. AbstractBook. 2015. – С.36.

19. Strygina, V.A. Anti-mullerian hormone serum concentrations after second laparoscopic cystectomy of recurrent endometriomas / A.A. Solomatina, E.V. Kavteladze, V.A. Strygina, F.G. Dzidzariya // 11th World Congress of the European

Society of Gynecology (ESG) in Prague 21st to 24th October 2015. Abstractbook. - C.23.

20. Strygina, V.A. Immunohistochemical peculiarities of recurrent ovarian endometriosis / L.M. Mikhaleva, A. A. Solomatina, V.A. Strygina, E.A. Sadovnikova, N. Shakhpazyan, R. Komleva //VirchowsArchiv. European Journal of Pathology. – 2016. - Volume 469. - Issue 1.

21. Strygina, V.A. A case report of an abdominal pregnancy with gestational age/A.A. Solomatina, D.A.Shuyskaya, V.A.Strygina, I.Z.Khamzin, E.D.Mesropyan, E.S.Stepanyan, D.R. Semin D.R. //Abstracts. 24th IMSC, Cracow, Polland. 14-16th April 2016. -C.43.

22. Strygina, V.A. Risk factors of recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic excision /A.A. Solomatina, D.A.Shuyskaya, V.A.Strygina, I.Z.Khamzin, E.D.Mesropyan, E.S.Stepanyan, D.R. Semin D.R. //Abstracts. 24th IMSC, Cracow, Polland. 14-16th April 2016. - C.43.