



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов.....	5
Список сокращений и условных обозначений.....	6
Введение.....	7
<b>Глава 1.</b> Теории развития эндометриоза.....	9
1.1. Теория ретроградной менструации.....	9
1.2. Теория костномозговых стволовых клеток.....	10
1.3. Теория поливалентно-клеточного происхождения.....	11
1.4. Роль воспалительного процесса в развитии эндометриоза.....	11
1.5. Нервная дисрегуляция как предиктор развития эндометриоза и роль холинергического противовоспалительного пути.....	13
1.6. Роль микрорибонуклеиновой кислоты в патогенезе эндометриоза.....	15
1.7. Роль $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.....	15
1.8. Длинноцепочечные некодирующие рибонуклеиновые кислоты и эндометриоз.....	17
<b>Глава 2.</b> Эндометриоз и неопластическая трансформация.....	20
2.1. Молекулярно-генетические аспекты онкогенеза.....	21
2.2. Эпигенетическое наследование как фактор онкогенеза.....	25
2.3. Длинноцепочечные некодирующие рибонуклеиновые кислоты, ассоциированные с онкологическими заболеваниями, как перспективное направление в изучении онкологических аспектов эндометриоза.....	27
2.4. Механизмы онкотрансформации эндометриоза.....	35
<b>Глава 3.</b> Особенности клинического течения эндометриоза яичников.....	37
<b>Глава 4.</b> Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток с наличием и отсутствием эндометриоза яичников.....	49

<b>Глава 5.</b> Особенности результатов лабораторного исследования при эндометриозе яичников.....	60
<b>Глава 6.</b> Результаты инструментальных и лучевых методов обследования у пациенток с эндометриозом яичников.....	73
6.1. Результаты лучевых методов исследования по данным ретроспективного анализа у пациенток с эндометриозом яичников.....	76
<b>Глава 7.</b> Особенности клинического течения и результаты обследования пациенток с раком яичников. Сравнительный анализ пациенток с эндометриозом и раком яичников.....	82
<b>Глава 8.</b> Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометриоза и рака яичников.....	91
<b>Глава 9.</b> Экспрессия длинных некодирующих рибонуклеиновых кислот при наличии и отсутствии эндометриоза яичников.....	99
<b>Глава 10.</b> Рекомендации по обследованию и ведению женщин с эндометриозом яичников.....	106
Заключение.....	110
Приложение.....	113
Список литературы.....	154

## ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является хроническим, эстрогензависимым, прогрессирующим заболеванием, характеризующимся наличием эндометриоидной ткани (ее железистого и/или стромального компонентов) вне полости матки [1]. Оценка частоты встречаемости эндометриоза в популяции сильно различается. Эндометриоз среди женщин репродуктивного возраста наблюдается в 10–15% случаев, у женщин с диагнозом «бесплодие» — в 47%. Кроме того, отмечены единичные случаи эндометриоза у девочек в пременопаузальном периоде, подростков и женщин в постменопаузе.

Первым ученым, описавшим случай эндометриоза яичников (ЭЯ), стал W.W. Russel, гинеколог Университета Джона Хопкинса в Балтиморе, Соединенные Штаты Америки. В 1899 г. он представил клинический случай женщины пременопаузального возраста, оперированной по поводу кистозной аденокарциномы левого яичника, в правом яичнике он обнаружил участки, которые являлись точной копией эндометриоидной ткани [2]. Позже W.W. Russel в серии гистологических срезов обнаружил различные «похожие очаги, разбросанные по всем структурным компонентам репродуктивного тракта» среди опубликованных случаев аденомиомы. Фактически ранний период истории изучения заболевания, которое мы сегодня называем эндометриозом, связан с острой дискуссией по поводу происхождения и природы железистых элементов аденомиом, описанных W.W. Russel и другими авторами конца XIX в. и относимых в настоящее время к аденомиозу.

Автором, предложившим термин «эндометриоз», стал J.A. Sampson [3, 4], которого поддержал T.S. Cullen [5], и совместно они обосновали теорию миграции клеток эндометрия как причину возникновения очагов эндометрий-подобных тканевых структур вне полости матки, в отличие от аденомиоза. Эндометриоз исторически описывался как заболевание, при котором обнаруживают синеватые, красноватые или серо-желтые пятна и очаги в органах репродуктивной системы женщины, что сопровождается болевыми ощущениями, нарушениями менструального цикла, диспареунией, меноррагией [6].

Эндометриоз может быть классифицирован на три подтипа в зависимости от его анатомического расположения и морфологических особенностей (Sourial, Tempest, Narangama — 2014):

- поверхностный эндометриоз;
- глубокий инфильтрирующий эндометриоз;

- эндометриоидные кисты яичников (известные под устаревшим названием как «эндометриомы» или так называемые шоколадные кисты).

Поверхностный эндометриоз обычно развивается на слизистой или серозной оболочке маточных труб, брюшине органов брюшной полости и ее стенках или субсерозно. Глубокий инфильтрирующий эндометриоз включает поражения, которые распространяются в мышечный слой кишечника, стенку мочевого пузыря, диафрагму или другие органы (Dydyk and Gupta, 2020). Эндометриоидные кисты яичника обнаруживаются в яичнике, обычно образуя большую кистозную структуру (клинически интерпретируется как придаточная масса), но могут быть представлены множественными и двусторонними очагами (Guo 2020b).

На сегодняшний день вероятность неопластической трансформации ЭЯ и развития ассоциированных с ним опухолей яичников остается предметом дискуссий. Оценка эндометриоза с позиций неопластического процесса актуальна в связи с определенным морфологическим, молекулярным и геномным сходством между эндометриозом и раком яичников (РЯ). При эндометриозе наблюдают наличие локальных и отдаленных очагов, возможность инвазии других тканей с последующим повреждением органов-мишеней, способность к рецидивированию, нерегулируемую клеточную пролиферацию и наличие эстрогензависимого роста, что соответствует некоторым характеристикам злокачественного процесса [7].

Показано, что среди пациенток с эндометриозом эндометриоз-ассоциированный РЯ развивается с частотой от 0,3 до 1,6% (чаще всего эндометриоидный и светлоклеточный РЯ) [8, 9]. При длительно существующем эндометриозе частота развития РЯ составляет 2,23%, а по данным других исследований достигает 2,5% [9, 10, 11].

Эпидемиологические, морфологические и молекулярно-биологические данные свидетельствуют и том, что эндометриоз может быть предшественником развития специфических типов РЯ. Так, по данным ряда авторов, светлоклеточная карцинома яичников развивается в 39,2%, эндометриоидная — в 21,2%, серозная — в 3,3% и муцинозная — в 3% наблюдений. Таким образом, ЭЯ связан с повышенным риском развития РЯ, особенно светлоклеточного [11, 12].

При морфологическом исследовании ЭЯ в 12,1% наблюдений выявляются фокусы метаплазии эпителия очагов эндометриоза, в 9,4% — гиперплазия, в 5,9% — клеточная атипия, а у 4,1% больных диагностируют РЯ [13]. По данным других авторов, частота обнаружения фокусов клеточной атипии эпителия в очагах ЭЯ достигает 35–80% [14, 15].

# Глава 1

## Теории развития эндометриоза

Существует несколько теорий, объясняющих происхождение эндометриоза. Одной из наиболее убедительных является теория ретроградной менструации. Кроме того, в последнее время исследуется роль эктопической миграции стволовых клеток, но были также предложены другие теории, включая гематогенное или лимфогенное распространение [16], целомическую метаплазию [17] и индукционную теорию Мюллера [18]. Тем не менее нет единой теории, которая объясняла бы все различные клинические проявления, морфологические и молекулярно-биологические особенности при эндометриозе.

### 1.1. ТЕОРИЯ РЕТРОГРАДНОЙ МЕНСТРУАЦИИ

*Теория ретроградной менструации* берет начало с исследований J.A. Sampson, упомянутого ранее, и подтверждается тем фактом, что женщины с маточной обструкцией имеют более высокий риск развития эндометриоза [19]. Теория ретроградной менструации хорошо объясняет поверхностный эндометриоз, обнаруживаемый на слизистой оболочке маточных труб, брюшине органов брюшной полости и ее стенках. Для развития поверхностного эндометриоза необходимо, чтобы фрагменты менструальной ткани обладали молекулярным механизмом прикрепления к слизистой или серозной оболочкам. После имплантации (прикрепления и «приживания» на поверхности) ткань эндометрия должна получить питание за счет стимуляции ангиогенеза для дальнейшего роста и развития.

В основе данной теории лежит предположение о том, что эпителиальные стволовые клетки эндометрия локализуются в его базальном слое. Данные стволовые клетки отвечают за регенерацию эпителия функционального слоя эндометрия во время пролиферативной фазы, реагируя на эстрогенную стимуляцию. На сегодняшний день не существует специфических маркеров для выделения эпителиальных стволовых клеток эндометрия, однако особое внимание уделяется изучению таких маркеров, как лейцин-повтор-содержащий G-белок, связанный

рецептор 5 [20], стадия специфического эмбрионального антигена-1 [21], N-кадгерин [22]. N-кадгерин-позитивные базальные эпителиальные клетки в эндометрии человека обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к самообновлению [23], которые утрачиваются одновременно с потерей N-кадгерина [22].

Существуют также мезенхимальные стволовые клетки эндометрия. Они могут быть выделены из биоптата эндометрия и менструальной крови. Для мезенхимальных стволовых клеток характерны маркеры CD146, PDGFR-В и SUSD2 [24]. Предполагается, что эти клетки способны быть источником популяции стволовых клеток эндометрия. Эта уникальная клеточная популяция заслуживает дальнейшего исследования. Однако, несмотря на значительную работу в этой области, нет прямых доказательств того, что стволовые клетки эндометрия участвуют в патогенезе эндометриоза, но демонстрация их наличия в эндометриоидных очагах стала бы прорывом в изучении патогенеза эндометриоза и его онко-трансформации [25].

## 1.2. ТЕОРИЯ КОСТНОМОЗГОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

*Теория костномозговых стволовых клеток* подразумевает роль костномозговых популяций стволовых клеток (мезенхимальных, гемопоэтических, эндотелиальных, прогениторных) в развитии физиологических механизмов регенерации эндометрия и, следовательно, в патогенетических механизмах развития эндометриоза [26]. Число костномозговых стволовых клеток в крови увеличивается во время пролиферативной фазы менструального цикла. Экспериментально доказано, что данный вид стволовых клеток принимает прямое участие в продукции популяций эпителиальных клеток [27, 28]. Циркулирующие CD45+ клетки крови ответственны за колонизацию и регенерацию эпителия матки, что было показано в эксперименте на мышах [29]. При экспериментальной трансплантации костномозговых стволовых клеток в полость матки отмечается их приживание и эпителиальная трансформация последних [30].

Согласно теории костномозговых стволовых клеток, костномозговые стволовые клетки свободно циркулируют в крови и могут задерживаться в мягких тканях, где, получая значительную гормональную стимуляцию, пролиферируют и дифференцируются по эндометриоидному пути, что приводит к формированию очага внематочной эндометриоидной ткани, которая становится дополнительным источником потребления циркулирующих костномозговых стволовых клеток для поддержания своей жизнеспособности [31].

Важно отметить, что применение базедоксифена<sup>®</sup> снижает потребление костномозговых стволовых клеток очагами эндометриоза в эксперименте, предположительно за счет снижения экспрессии ER-альфа и PCNA в эктопическом эндометрии [32]. Как видно из описанного механизма, эффект подавления восприимчивости эктопических очагов к факторам гуморального воздействия напоминает во многом метастатические очаги, подавляющиеся при проведении химиотерапии.

### **1.3. ТЕОРИЯ ПОЛИВАЛЕНТНО-КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Основным опорным элементом в *теории поливалентно-клеточного происхождения* очагов эндометриоза является наличие тканей на различных этапах развития, в том числе железистого эпителия и эндометрий-специфической стромы в очаге эндометриоза. В частности, предполагается, что эпителиальный и стромальный компоненты эндометриоидного очага имеют единое (моноклональное) происхождение. Однако это не доказано, и существует вероятность, что они происходят из независимых клеток-предшественников.

Согласно теории ретроградной менструации, фрагменты эпителиальной ткани с включением стромальных стволовых клеток попадают на поверхность брюшины. Это означает, что популяции эпителиальных и эндометрий-специфических стромальных клеток, которые предположительно являются поликлональными, объединяются с самого начала.

Теория костномозговых стволовых клеток предполагает клональную пролиферацию и дифференцировку. Наблюдаемые закономерности развития патологического процесса позволяют сделать предположение о необходимости создания унифицированной теории, но стоит отметить, что различные виды эндометриоза могут иметь разные механизмы развития.

### **1.4. РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА**

На сегодняшний день известно, что местное воспаление и нарушение регуляции иммунитета являются сопутствующими признаками эндометриоза [33]. Воспалительный аспект эндометриоза имеет основополагающее значение для разработки новых методов диагностики и лечения этого заболевания. Есть предположение, что воспаление вызвано кровоизлияниями и повреждением тканей вследствие инвазивно-пролифера-