

## РОЛЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И РЕГУЛЯТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНИТАЛЬНЙ ЭНДОМЕТРИОЗА

*Умидова Н.Н.*

*Бухарского государственного медицинского института.  
ассистент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии.*

**Резюме** Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Патогенез заболевания имеет многофакторный характер и исследован недостаточно, неинвазивные методы обследования имеют относительную диагностическую ценность, поэтому современные терапевтические подходы часто не обеспечивают полного излечения.

**Ключевые слова:** эндометриоз, диагностика, белки, гены, микро РНК

## THE ROLE OF APOPTOSIS MARKERS AND ANGIOGENESIS REGULATORS IN THE PATHOGENESIS OF GENITAL ENDOMETRIOSIS

*Umidova N.N.*

*Bukhara State Medical Institute. assistant department of  
histology, cytology, embryology.*

**Summary** Endometriosis is one of the most common gynecological diseases, which reflects the medical and social significance of the problem of effective diagnosis and treatment. To date, the causes, diagnosis and treatment of this disease remain the subject of controversy. The pathogenesis of the disease is multifactorial and has not been studied enough, non-invasive examination methods have a relative diagnostic value, so modern therapeutic approaches often do not provide a complete cure.

**Keywords:** endometriosis, diagnostics, proteins, genes, mikro RNK

Генитальный эндометриоз остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления этого заболевания при лапароскопии с целью уточнения причины бесплодия составляет 45–55%. По современным представлениям, данная патология является одной из основных причин женского бесплодия. К демонстративным показателям значимости эндометриоза для репродуктивного здоровья относится коэффициент фертильности, который рассчитывается как отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста. Данный коэффициент у здоровых женщин равен 0,15–0,2 а у больных эндометриозом составляет 0,02–0,10. Однако актуальным остается вопрос ведения пациенток с бесплодием и после оперативного лечения. R. Maheux и соавторы считают, что проблема эндометриоза является одной из центральных в гинекологии наряду с воспалительными заболеваниями органов малого таза и миомой матки (Баскаков В.П. и соавт.; Адамян Л.В. и соавт.). Частота эндометриоза не имеет тенденции к снижению и в настоящее время достигает 10% в популяции (Guidice L.N.). Прогрессирующее течение заболевания приводит к возникновению болевого синдрома, нарушениям менструального цикла, бесплодия, психо-эмоциональным сдвигам, и, как следствие, снижению качества жизни пациенток (Кира Е. Ф., Рябцева М. В.).

Проблема ранней диагностики различных форм эндометриоза в настоящее время стоит особенно остро, так как до сих пор не существует надежного неинвазивного диагностического метода или каких-либо патогномичных клинических тестов, которые могли бы позволить поставить точный диагноз и идентифицировать локализацию эндометриоза на ранних стадиях развития заболевания.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления этого заболевания при лапароскопии с целью уточнения причины бесплодия составляет 45–55%. По современным представлениям, данная патология является одной из основных причин женского бесплодия. В России эндометриоз среди причин бесплодия занимает второе место после трубно-перитонеального бесплодия. К демонстративным показателям значимости эндометриоза для репродуктивного здоровья относится коэффициент фертильности,

который рассчитывается как отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста. Данный коэффициент у здоровых женщин равен 0,15–0,2 а у больных эндометриозом составляет 0,02–0,10. В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты тяжелых форм эндометриоза. Основными жалобами пациенток с тяжелыми формами эндометриоза являются хронические тазовые боли, приводящие к снижению трудоспособности и качеству жизни женщин и бесплодие, когда женщины молодого возраста не могут осуществить свою репродуктивную функцию. Данная проблема оказывает негативное влияние в социальной, демографической и личной сферах.

Согласно результатам Research Foundation, до 17% женщин исследуемой популяции сообщили о наличии или подозрении на эндометриоз. Средний возраст больных при постановке им диагноза составляет от 28 до 35 лет, при этом, средняя продолжительность от момента появления симптомов до диагностики эндометриоза - около 6 лет, а по некоторым источникам – от 7 до 10 и даже до 12 лет.

Изучение протеома может революционизировать понимание этиопатогенеза этого заболевания и его локализаций. Поскольку эндометриоз является труднодиагностируемым заболеванием, крайне важно определить высокоточные маркеры для своевременной диагностики этого патологического процесса. Учитывая неуклонный рост заболеваемости эндометриозом, который приводит к снижению качества жизни, а иногда и к инвалидизации женщин преимущественно репродуктивного возраста, отсутствие достоверных клинических критериев и специфических, высокоточных маркеров заболевания, позволяющих выявить эндометриоз на ранних стадиях, необходимо создание новых диагностических критериев и прогностической модели с целью своевременной диагностики эндометриоза и его локализаций.

Эндометриоз является хроническим гинекологическим заболеванием, представляя собой доброкачественное разрастание за пределами полости матки ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Основные клинические проявления заболевания - персистирующая боль и бесплодие. Боль, как один из симптомов эндометриоза, нарушает не только физическое и психологическое состояние женщины, но в итоге нарушает ее социальное и репродуктивное благополучие. Следует

отметить, что гетеротопии только подобны ткани эндометрия, так как молекулярно-генетические дефекты, характеризующие их, способствуют инфильтративному росту с внедрением в окружающие ткани. Сниженный апоптоз и отсутствие соединительнотканной капсулы, а также способность к метастазированию позволяют сравнивать его с опухолевым процессом.

Еще одним важным и, в настоящее время, общепризнанным фактом, который установлен как на экспериментальной модели эндометриоза у мышей, так и в брюшной полости пациенток с эндометриозом, можно считать развитие так называемого местного асептического воспаления и 4 дисфункции иммунокомпетентных клеток. Повреждение биологических молекул (липидов, мембран клеток, белков и др.) высокореакционными соединениями кислорода является основой в патогенезе развития многих заболеваний, исключением не является и эндометриоз.

Исследованиями последних лет было установлено, что среди клеточных регуляторов, определяющих уровень образования свободных радикалов кислорода, важное место занимает биологически активные пептиды, к которым относится мелатонин. Мелатонин (МТ) представляет огромный интерес, как обладатель широкого спектра различных свойств: регуляция репродуктивной и иммунной систем, синхронизация сезонных и циркадных биоритмов, цитотоксического, седативного, а также противоопухолевого и антиоксидантного действия. В литературе имеются данные, что за первую половину прошлого века средний вес эпифиза зрелого плода уменьшился, почти в два раза.

По-видимому, этот «феномен» можно отнести к эпигенетическим реакциям человеческого организма в популяции, на условия жизни в цивилизованном обществе, которые характеризуются круглосуточным действием неблагоприятных факторов. К ним относятся, так называемый эффект Эдисона (высокая световая «загрязненность» ночных городов), шум от автомобилей и самолётов, негативная информация по телевидению, и у многих, полное разрушение естественных для человека циклов активности-покоя и сна-бодрствования. Таким образом, актуальность дальнейшего исследования функции мелатонина в теоретическом и практическом значении несомненна.

Проблема ранней диагностики различных форм эндометриоза в настоящее время стоит особенно остро, так как до сих пор не существует надежного неинвазивного диагностического метода или каких-либо патогномоничных клинических тестов, которые могли бы позволить поставить точный диагноз и идентифицировать локализацию эндометриоза на ранних стадиях развития заболевания.

Распространенность эндометриоза в общей популяции достигает 10%. Среди женщин с бесплодием распространенность эндометриоза высока и составляет от 25 до 80%, а среди женщин с тазовыми болями - от 40 до 80%, по данным различных авторов. Клинические проявления эндометриоза зависят от локализации процесса, степени поражения гениталий и смежных органов, индивидуального болевого порога. Без болевые (бессимптомные) формы эндометриоза встречаются даже при тяжелом инфильтративном поражении, но это всегда исключение. «Визитная карточка» эндометриоза — симптомы, непосредственно связанные с менструацией и наиболее ярко выраженные в этот период: дисменорея (преимущественно альгоменорея) — 82,7–83,4%; болевой синдром различной степени выраженности — 48,3–50%; диспареуния — 33,4–34,5%. Кровотечения при эндометриозе также носят преимущественно циклический характер — отмечаются, как правило, гипер-, полименорея, характерны также длительные перименструальные кровянистые выделения, анемия. Дизурия (расстройства мочеиспускания) и дисхезия (болезненная и/или затрудненная дефекация) наблюдаются при инфильтративном поражении смежных органов (мочевого пузыря и/или мочеточников и кишечника соответственно). В литературе описан синдром «четырёх дис» (дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия), наблюдающийся во время менструации у больных эндометриозом. Бесплодие — один из самых значимых (в т. ч. социально) и тягостных симптомов эндометриоза, частота его составляет 35–40%. Так, коэффициент фертильности (отношение числа деторождений к числу женщин репродуктивного возраста) у здоровых женщин составляет 0,15–0,20, у пациенток с эндометриозом — 0,02–0,1, т.е. он на порядок ниже.

В современной литературе описаны результаты многочисленных исследований, демонстрирующих ключевую роль процессов неоангиогенеза и апоптоза в развитии эндометриоза.

Однако конкретных маркеров, которые могли бы использоваться в качестве точной диагностики эндометриоза различных форм и локализаций до настоящего времени нет. Одними из наиболее перспективных методик, направленных на раннюю диагностику эндометриоза, являются протеомные технологии. Учитывая, что ни один из представленных в настоящее время методов диагностики не позволяет получить полную информацию о молекулярной структуре биологического образца с идентификацией специфических маркеров эндометриоза, использование с этой целью протеомных методик является весьма актуальным.

Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении эндометриоза с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных аспектов патогенеза заболевания. За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Выявление сущности процессов неангиогенеза, стромообразования, апоптоза, пролиферации, инвазии, нарушения их регуляции и соотношения открывает принципиально новые возможности в разработке патогенетической обоснованной терапии эндометриоза.

**Цель исследования.** Улучшение диагностики генитальный эндометриоза на основании маркеров апоптоза и регуляторов ангиогенеза.

**Задачи исследования:**

1. Изучит клинико-anamnestические особенности больных с генитальный эндометриозом .
2. Изучить особенности экспрессии маркеров апоптоза (bcl2) и регуляторов ангиогенеза (VEGF) в плазме крови у больных с генитальный эндометриоза.
3. Оценить диагностическую значимость маркеров апоптоза и регуляторов ангиогенеза в плазме крови и эктопической ткани у больных с генитальный эндометриоза.
4. На основании полученных результатов оптимизировать алгоритм ранней диагностики наружного генитального эндометриоза и тактики ведения пациенток после оперативного лечения с целью профилактики рецидива заболевания.

**Объект и предмет исследования.** Нами будет обследовано 116 женщин с эндометриоз в возрасте от 18 до 49 лет. Контрольную группу составляет 31 женщина без гинекологических заболеваний.

**Методы исследования.** Будут использованы следующие методы исследования: комплекс инструментальных и лабораторных исследований, генетический анализ крови, включающий: ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия, колпоскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием полученного соскоба.

### **Предполагаемая научная новизна.**

1. Впервые в сравнительном аспекте были изучены особенности анамнеза и клинической картины у больных с генитальный эндометриоза.

2. Впервые были изучены особенности экспрессии маркеров ангиогенеза (TP-53) и апоптоза (braf) в плазме крови, а также особенности экспрессии рецепторов маркеров ангиогенеза и апоптоза (braf) в иссеченной ткани у пациенток с генитальный эндометриоза в сравнении с пациентками без эндометриоза.

3. Впервые разработана компьютерная диагностическая система «Differential diagnosis of endometriosis» для определения вероятности наличия у пациентки эндометриоза и его локализации.

4. Впервые разработан отечественный инновационный метод малоинвазивной диагностики генитального эндометриоза и его рецидива по анализу экспрессии генов в образце эндометрия.

#### **Литература / References:**

1. Al-Jefout Moamar, Artymuk N. Should we consider asymptomatic and microscopic endometriosis as a disease? Fundamental and clinical medicine. 2016;1(2):83-87. [Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Соответствует ли скрытый (бессимптомный или микроскопический) эндометриоз определению болезни? Fundamental'naya i klinisheskaya meditsina. 2016;1(2):83-87. (In Russ.).]

2. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Harada T, eds. Springer, Japan; 2014. DOI: 10,1007 / 978-4-431-54421-0

3. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril.* 1999;72(1):10-14. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00196-x

4. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2): 93-110.

5. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(2):422-469.

6. Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus-und Ovarial-Sarcomen. (On the neoplasm of uterus glands on uterine and ovarian sarcomas). *Z Ges Aerzte Wien.* 1860;16:577-581.

7. Intellectual Development of Carl Von Rokitansky. A History of Endometriosis. Springer, London; 2011. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-0-85729-585-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-0-85729-585-9_2)

8. Cullen TS. Adenomyoma of the uterus. Philadelphia, WB: Saunders; 1908.

9. Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. *JAMA.* 1914;62(11): 835-839.

10. Ja S. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary; Their importance and specially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arch Surg.* 1921;3: 245323.

УДК:616155194

## НАРУЖНЫЙ ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ: ПАТОГЕНЕЗ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

*Умидова Низора Набиевна*

*Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан, <https://orcid.org/0009-0009-4091-031X>*

**Резюме** Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, что отражает медицинскую и социальную значимость проблемы эффективной диагностики и лечения. На сегодняшний день причины возникновения, диагностика и лечение этого заболевания остаются предметом споров. Патогенез заболевания имеет многофакторный