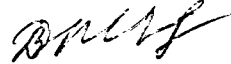


*На правах рукописи*



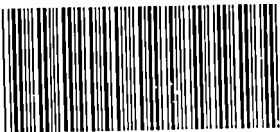
**ДЕНИСОВА**  
**Валентина Михайловна**

**АРОМАТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯИЧНИКОВ ПРИ НАРУЖНОМ  
ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

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

22 МАЙ 2014



**005548770**

Санкт-Петербург – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Ярмолинская Мария Игоревна**

заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Потин Владимир Всеволодович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава РФ, заведующий кафедрой  
акушерства и гинекологии

**Гайдуков Сергей Николаевич**

доктор медицинских наук, ГБОУ ВПО  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ,  
заведующая кафедрой  
репродуктивного здоровья женщин

**Сафронова Маргарита Михайловна**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны РФ

Защита состоится «17» июня 2014 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 001.021.01 при ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН.

Автореферат разослан «23» апреля 2014 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета**  
доктор медицинских наук

**Кузьминых Татьяна Ульяновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Эндометриоз – заболевание, которое характеризуется ростом ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием, за пределами его нормальной локализации (Баскаков В.П. и др., 2002). Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) поражает от 12 до 80% женщин репродуктивного возраста, встречается у подростков и женщин в постменопаузальном периоде. Отмечается неуклонный рост данной патологии (Айламазян Э.К. и др., 2006; Адамян Л.В., 2006; Bulun S.E., 2009; Giudice L.C. et al, 2012).

Общепризнано, что генетические факторы, а также нарушение гормонального и иммунного гомеостаза являются одними из важнейших патогенетических звеньев развития и прогрессирования заболевания (Баранов В.С. 2009; Tempfer C.B., 2009; Ohlsson E.M. et al., 2009, Fauser V.C.J.M. et al., 2010; Ярмолинская М.И., 2013).

Известно, что НГЭ сопровождается повышенным содержанием эстрогенов в перитонеальной жидкости и относительной или абсолютной гиперэстрогемией (Абашова Е.И., 1999; Ярмолинская М.И., 2009). Повышение локального содержания эстрогенов обусловлено ферментами, участвующими в биосинтезе эстрогенов, а именно 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой (17 $\beta$ -HSD) и ароматазой (Bulun S.E., 2009, Giudice L.C. et al., 2012). Выделяют несколько типов 17 $\beta$ -HSD: тип 1, который катализирует превращение эстрона в эстрадиол, и тип 2, отвечающий за обратную реакцию; именно 17 $\beta$ -HSD регулирует уровень активных эстрогенов в тканях (Matsuoka R. et al, 2002; Moeller G. et al., 2006). В эндометриоидных гетеротопиях по сравнению с нормальным эндометрием была обнаружена гиперэкспрессия транскриптов генов 17 $\beta$ -HSD 1 типа и эстроген-сульфатазы, которая превращает сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены (Ezaki K. et al., 2001; Fusi L. et al., 2005; Dassen H. et al., 2007; Smic T. et al., 2007). Известно, что простагландины (ПГ) E<sub>2</sub>, могут усиливать экспрессию ароматазы, что, в свою очередь, приводит к повышенному биосинтезу эстрогенов в эндометрии и эндометрий-подобной ткани (Bulun S.E., et al., 2002; Chishima F. et al., 2007; Attar E. et al., 2009). Определено, что экспрессия ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях и эутопическом эндометрии больных НГЭ

достоверно выше по сравнению с этим показателем в эндометрии здоровых женщин (Aghajanova L. et al., 2009; Молотков А.С., 2013). Нарушенная экспрессия ароматазы P450 в эндометриальной ткани, в отличие от эутопического эндометрия, приводит к повышенному биосинтезу эстрогенов, что способствует росту эндометриальных гетеротопий и, возможно, определяет резистентность к традиционным гормональным методам лечения (Yang S. et al., 2002).

Эндометриальные гетеротопии отличаются от окружающего эндометрия не только по морфологии, но и экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов (эстрогеновых (ER), прогестероновых (PR) и андрогеновых) (Пальцев М.А. и др., 2008; Bulun S.E. et al., 2010; Christofolini D.M. et al., 2011; Mehaseb M.K. et al., 2011). Данные о роли ER-альфа (ER $\alpha$ ) при эндометриозе противоречивы и немногочисленны (Oehler M.K. et al., 2004; Lessey B.A. et al., 2006; Pan Q. et al., 2007; Xue Q. et al., 2007; Trukhacheva E. et al., 2009). В ряде исследований (Bukulmez O. et al., 2008; Bulun S.E. et al., 2010) показана сниженная экспрессия PR в эндометриальных гетеротопиях и эндометрии больных эндометриозом по сравнению с этим показателем в эндометрии здоровых женщин.

Ни один из существующих методов терапии эндометриоза не позволяет гарантировать отсутствие рецидива заболевания. Частота рецидивов в течение 2-5 лет после хирургического лечения колеблется от 20 до 43,5% (Vignali M. et al., 2005; Fedele L. et al., 2006; Koga K. et al., 2006; Guo S.-W. et al., 2009). Одним из эффективных методов лечения эндометриоза считается комбинированный подход (хирургический с последующей гормональной терапией с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) (Streuli I. et al., 2013), однако рецидивы заболевания в течение года после окончания лечения наблюдаются в 12 – 25% случаев (Alkatout I. et al., 2013). Основным механизмом действия агонистов ГнРГ связан с индуцируемой гипоэстрогемией (Bilotas M. et al., 2007; Olive D.L., 2008). Существуют данные о подавлении активности ароматазы P450 на фоне применения агонистов ГнРГ. (Ishihara H., et al., 2003; Kim Y.A. et al., 2009). В последние годы одним из перспективных и патогенетически обоснованных методов терапии НГЭ является применение ингибиторов ароматазы (Pavone M.E., 2012; Streuli I. et al., 2013), а также прогестагена диеногеста, обладающего не

только выраженным антипролиферативным действием (Shimizu Y. et al., 2009), но и возможностью подавлять экспрессию ароматазы и простагландина E<sub>2</sub> (Shimizu Y. et al., 2011; Yamanaka K. et al., 2012).

Используемые в настоящее время методы определения ароматазы сопряжены с операционным вмешательством, поэтому разработка менее инвазивного способа определения ароматазы представляется актуальной для выбора оптимальной патогенетически обоснованной терапии.

**Цель исследования:** определить роль ароматазы P450 в патогенезе генитального эндометриоза.

**Задачи исследования:**

1. Изучить частоту овариальной недостаточности у больных наружным генитальным эндометриозом.
2. Определить уровень эстрогенов в крови здоровых женщин и больных эндометриозом в фолликулярную фазу менструального цикла до инициации доминантного фолликула.
3. Определить уровень антимюллера гормона в крови здоровых женщин и больных НГЭ в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла.
4. Определить реакцию эстрогенов и гонадотропинов в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозола у здоровых женщин и больных эндометриозом и выявить источник определяемой ароматазной активности.
5. Изучить ароматазную активность антральных фолликулов у здоровых женщин и больных НГЭ.
6. Изучить экспрессию эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и прогестероновых рецепторов в эндометриодных гетеротопиях, эндометрии больных эндометриозом и эндометрии здоровых женщин и сопоставить уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов у больных эндометриозом с ароматазной активностью.
7. Определить эффективность комбинированного лечения НГЭ с применением агониста гонадотропин-рилизинг гормона в зависимости от исходного уровня эстрогенов и ароматазной активности.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

Определены уровни половых стероидных гормонов, гонадотропинов, антимюллера гормона в крови больных эндометриозом до инициации доминантного фолликула. Впервые установлено, что в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у больных НГЭ отмечается нормоэстрадиолемиа и гиперэстронемия, причем базальный уровень эстрогенов в крови не зависит от степени распространенности заболевания. Показано, что уровень антимюллера гормона в крови больных НГЭ снижен, причем отмечена обратная зависимость между снижением уровня АМГ и степенью распространенности заболевания.

Разработана методика определения ароматазной активности с помощью пробы с летрозолом, а также ароматазной активности антрального фолликула с помощью коэффициента  $\Delta\text{Э}_2/\text{АМГ}$  (где  $\Delta\text{Э}_2$  – снижение уровня эстрадиола в крови в пмоль/л через 48 часов после приема летрозола, АМГ – уровень АМГ в крови в нг/мл). Впервые показано, что суммарная ароматазная активность у больных НГЭ не отличается от таковой у здоровых женщин, однако, ароматазная активность антральных фолликулов у больных генитальным эндометриозом повышена. Впервые установлено, что определяемая с помощью пробы с летрозолом ароматазная активность имеет овариальное происхождение.

Выявлено достоверное снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и прогестероновых рецепторов в эндометриодных гетеротопиях и эутопическом эндометрии больных эндометриозом. Впервые определено, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эндометриодных гетеротопиях и эндометрии больных НГЭ не зависит от активности овариальной ароматазы и наличия или отсутствия овариальной недостаточности.

### **Практическая значимость работы**

Выявлено, что у 64,7% больных НГЭ характеризуется нормогонадотропной недостаточностью яичников. Впервые установлено, что на основании результатов определения активности овариальной ароматазы возможен патогенетически обоснованный выбор медикаментозной терапии заболевания. При высокой ароматазной активности (снижение эстрадиола более чем на 59,6 пмоль/л или более чем на 36,5% от исходного значения) представляется целесообразным

назначение ингибитора ароматазы летрозола в сочетании с производным 19-нортестостерона линэстренола. Показано, что комбинированная терапия эндометриоза (лапароскопическое удаление эндометриондных гетеротопий с последующим шестимесячным курсом агониста ГнРГ) приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений заболевания и восстановлению полноценного овуляторного менструального цикла у 75,9% больных.

Впервые установлено, что при определении уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометриондных гетеротопиях и эндометрии наиболее информативным показателем является относительная площадь экспрессии.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У больных генитальным эндометриозом повышена ароматазная активность антральных фолликулов, однако за счет сниженного числа антральных фолликулов суммарная ароматазная активность яичников женщин с НГЭ не отличается от этого показателя у здоровых женщин.
2. Эндометриондные гетеротопии характеризуются сниженной экспрессией эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и прогестероновых рецепторов, не зависящей от активности овариальной ароматазы и наличия или отсутствия овариальной недостаточности.
3. Комбинированная терапия эндометриоза с применением агониста ГнРГ приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений заболевания и восстановлению полноценного овуляторного менструального цикла у 75,9% больных. Лечебный эффект агониста ГнРГ обусловлен выраженной индуцированной гипоестрогемией, не зависит от исходного уровня эстрогенов и ароматазной активности.

#### **Апробация и внедрение результатов работы в практику**

Материалы диссертационной работы доложены на III ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2012», Санкт-Петербург, 2012; 5-й междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия», Санкт-Петербург, 2012; XIII Всероссийском

научном форуме «Мать и дитя», Москва, 2012; VII международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 2013; IV-ой ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов «Репродуктивная медицина – взгляд молодых – 2013», Санкт-Петербург, 2013; II Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 2013; IV Северном конгрессе по эндометриозу, Турку, 2013; LXXIV научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2013», Санкт-Петербург, 2013; 10 Европейский конгресс по гинекологии, Брюссель, 2013; VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», Санкт-Петербург, 2013; 2-ом Европейском конгрессе по эндометриозу, Берлин, 2013, 16-м Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии, Флоренция, 2014.

Разработанные методы обследования и лечения внедрены в практику отдела эндокринологии репродукции, гинекологического отделения с операционным блоком, научно-консультативного отделения, отдела патоморфологии ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

По теме диссертационной работы опубликованы 22 печатные работы, в том числе 4 – в рецензируемых научных журналах и изданиях.

**Личный вклад автора в исследование.** Диссертантом самостоятельно изучены и проанализированы истории болезни женщин с НГЭ. Сбор материала, анализ, обобщение результатов исследования и статистическую обработку данных автор выполнил самостоятельно.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, главы с результатами собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 30 отечественных и 260 иностранных источников. Материалы диссертации изложены на 148 страницах машинописного текста, иллюстрированы 22 таблицами, 12 рисунками.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в отделении гинекологической эндокринологии (зав. отд. – д.м.н., проф. М.А. Тарасова), гинекологическом отделении с операционным блоком (руководитель отд. – д.м.н., проф. В.Ф. Беженарь) ФГБУ «Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН.

Основную группу составили 84 больные наружным генитальным эндометриозом. Критериями включения в основную группу явились репродуктивный возраст (18 – 40 лет), наличие у женщин НГЭ, установленного на основании лапароскопии или чревосечения и подтвержденного данными гистологического исследования. Критериями исключения стали: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, беременность на момент исследования, прием гормональных препаратов на момент включения в исследование или за 2 месяца до него. Контрольную группу составили 27 здоровых женщин: 15 женщин репродуктивного возраста с полноценным овуляторным менструальным циклом и реализованной репродуктивной функцией, без клинических признаков НГЭ; и 12 женщин, у которых на основании проведенного лапароскопического обследования не было обнаружено гинекологической патологии. Степень распространенности эндометриоза определяли согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS).

Гормональное обследование включало в себя определение на 20 – 22 дни менструального цикла в сыворотке крови уровня прогестерона и пробу с ингибитором ароматазы летрозолом на 2-ой день менструального цикла.

Уровень прогестерона определяли иммуноферментным методом с помощью тест – систем Алкор-био (Россия). Проба с летрозолом заключалась в определении иммуноферментным методом в сыворотке крови уровня половых стероидных гормонов и гонадотропинов дважды: исходно на 2 день менструального цикла и повторно через 48 часов после перорального приема 10 мг летрозола (фемара®, Novartis, Pharma, AG, Швейцария). Определяли уровень следующих гормонов в сыворотке крови: эстрадиола (Э<sub>2</sub>), эстрона (Э<sub>1</sub>), тестостерона, свободного

тестостерона, андростендиона ( $A_4$ ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-сульфата), ФСГ, ЛГ, пролактина, антимюллерова гормона (АМГ). Пролактин, ФСГ, ЛГ, общий тестостерон, ДЭА-сульфат определяли при помощи тест - систем Алкор-био (Россия); эстрадиол, андростендион, свободный тестостерон, эстрон, 17-ОНР определяли при помощи тест - систем DRG Diagnostics (Германия); АМГ – при помощи тест - системы Beckman Coulter (США). Результаты пробы с летрозолом оценивали по изменению уровня эстрогенов, андрогенов и гонадотропинов в крови после перорального приема летрозола в абсолютных значениях и в процентах от исходного уровня.

Гормональные исследования проводили в гормональной лаборатории отдела эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН (руководитель отдела – з.д.н. РФ, д.м.н., проф. В.В. Потин, руководитель лаборатории – к.б.н. Н.Н. Ткаченко).

Оценка экспрессии рецепторов к эстрогенам-  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ) и прогестерону (PR) в эндометриодных гетеротопиях, эндометрии больных НГЭ и эндометрии здоровых женщин проводилась с помощью иммуногистохимического исследования. Использовали первичные моноклональные антитела к эстрогеновым- $\alpha$  и прогестероновым рецепторам. В качестве вторых антител использовали антитела, конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор Эдванс «DAKO EnVision™+System», Дания). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса Liquid DAB+, состоящего из хромогена (диаминобензидин) и субстратного буфера. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Nikon Eclipse E400», цифровой камеры «Nikon DXM1200», персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2». Для улучшения визуализации 3 препарата эндометрия большой НГЭ и 2 эндометриодных гетеротопии были исследованы с помощью методики конфокальной микроскопии: в качестве первичных антител использовали первичные моноклональные антитела к  $ER\alpha$ , затем препараты инкубировали со

вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1:1000, Abscam, Великобритания), ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Препараты исследовали на конфокальном сканирующем лазерном микроскопе Olympus Fluo View 1000.

Морфологическое исследование проводили в отделе патоморфологии ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта» СЗО РАМН (руководитель отдела – з.д.н. РФ, д.м.н., проф. И.М. Кветной).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, с помощью статистических средств программы Microsoft Office Excel 2003, стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 10.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

### **Результаты исследования**

#### ***Характеристика больных при проведении пробы с летрозолом***

Основную группу для изучения ароматазной активности составили 68 больных НГЭ. I степень НГЭ был выявлена у 9 (13,2%) больных, НГЭ II ст. - у 42 (61,8%) женщин, НГЭ III ст.– у 11 (16,2%) больных и НГЭ IV ст. – у 6 (8,8%) женщин. Возраст больных основной группы варьировал от 22 до 39 лет, в среднем составил  $30,4 \pm 3,5$  года. При анализе характера менструального цикла в зависимости от уровня прогестерона в крови на 20-22 дни цикла у исследуемых больных было установлено, что у 24 (35,3%) женщин до операции был сохранен овуляторный менструальный цикл, у 44 больных (64,7%) отмечена недостаточность функции яичников, из них у 38 женщин (55,9%) наблюдалась ановуляция, у 6 больных (8,8%) - недостаточность лютеиновой фазы. Альгоменорея отмечена у 51 (75%) женщин, у 12 (17,6%) больных присутствовала гиперполименорея, 32 (47,1%) женщины предъявляли жалобы на перименструальные кровянистые выделения. Болевой синдром, не связанный с менструальным циклом, был у 11 (16,2%) больных, диспареуния - у 23 (33,8%)

женщин. Первичное бесплодие отмечено у 35 (55,9%) женщин, вторичное бесплодие – у 17 (25%) больных.

### *Результаты гормонального обследования*

Исходные уровни гонадотропинов, пролактина, андрогенов и эстрадиола в крови здоровых женщин и больных НГЭ на второй день менструального цикла статистически не различались (таблица 1). У больных НГЭ отмечено статистически достоверное ( $p=0,003$ ) повышение уровня эстрогена в крови, по сравнению со здоровыми женщинами. При анализе содержания  $E_1$  в крови больных НГЭ в зависимости от степени распространенности и наличия или отсутствия овариальной недостаточности статистически достоверных отличий получено не было. Уровень АМГ у больных эндометриозом был достоверно ( $p<0,001$ ) ниже, чем у здоровых женщин, причем отмечалась корреляция между степенью распространенности НГЭ и уровнем АМГ: при НГЭ I ст. уровень АМГ составил  $2,0\pm 0,3$  нг/мл ( $p=0,2$  по сравнению с контрольной группой), при НГЭ II ст. –  $1,8\pm 0,2$  нг/мл ( $p=0,01$  по сравнению с контрольной группой), при НГЭ III-IV ст. –  $1,0\pm 0,2$  нг/мл ( $p=0,01$  по сравнению с контрольной группой,  $p=0,02$  по сравнению с НГЭ I,  $p=0,04$  по сравнению с НГЭ II степени). Было проанализировано соотношение  $E_1/A_4$  (где  $E_1$  – уровень эстрогена в крови в нмоль/л,  $A_4$  – уровень андростендиона в крови в нмоль/л) у больных НГЭ и в контрольной группе. Установлено, что у больных эндометриозом соотношение  $E_1/A_4$  было достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем у здоровых женщин (в среднем равнялось  $79,7\pm 8,2$  и  $44,7\pm 6,8$ , соответственно).

Таблица 1

Базальный уровень гонадотропинов, пролактина, половых стероидных гормонов, АМГ в периферической крови здоровых женщин и больных генитальным эндометриозом

Исследуемая группа \ Гормон	Контрольная группа (M±m) n=15	НГЭ (M±m) n=68
ФСГ, МЕ/л	5,9±0,3	6,9±0,4
ЛГ, МЕ/л	3,3±0,5	4,4±0,3
Пролактин, мМЕ/л	369,5±36,6	318,9±13,8
Тестостерон, нмоль/л	1,8±0,2	1,4±0,3
Свободный тестостерон, пмоль/л	6,8±1,1	4,9±0,5
17-ОНР, нмоль/л	1,7±0,1	2,0±0,1
ДЭА-сульфат, мкмоль/л	6,0±0,6	5,2±0,3
Андростендион, нмоль/л	6,9±0,8	5,3±0,2
Эстрадиол, пмоль/л	144,9±7,9	158,4±7,4
Эстрон, нмоль/л	249,7±22,1	344,9±22,5*
АМГ, нг/мл	3,8±1,1	1,7±0,1*

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Прием 10 мг летрозола на второй день менструального цикла через 48 часов (на четвертый день менструального цикла) вызывал достоверное снижение уровня эстрогенов, соответствующее снижение соотношения эстрогенов к андрогенам и адекватное повышение гонадотропинов в крови здоровых женщин и у больных эндометриозом (таблица 2). Следует отметить, что реакция эстрадиола на пероральный прием летрозола у больных НГЭ варьировала в широких пределах: ниже нормы – у 23 (33,8%) больных НГЭ, в пределах физиологических колебаний реакция на летрозол была у 39 (57,3%), выше нормы – у 16 (23,5%) женщин основной группы.

Таблица 2

Уровень эстрогенов, гонадотропинов, андрогенов и соотношений эстрогенов и андрогенов в крови здоровых женщин и больных эндометриозом исходно и после приема летрозола

Исследуемая группа	Контрольная группа (M±m) n=15		НГЭ (M±m) n=68	
	2й день (M±m)	4й день (M±m)	2й день (M±m)	4й день (M±m)
Эстрадиол, пмоль/л	144,9±7,9	102,3±4,2**	158,4±7,4	110,9±4,2***
Эстрон, нмоль/л	249,7±22,1	218,3±20,0	344,9±22,5	306,5±22,5*
ФСГ, МЕ/л	5,9±0,3	10,3±0,5***	6,9±0,4	12,8±0,7***
ЛГ, МЕ/л	3,3±0,5	7,2±0,5***	4,4±0,3	8,3±0,5***
Свободный тестостерон, пмоль/л	6,8±1,1	7,2±1,3	4,9±0,5	5,1±0,5
17-ОНР, нмоль/л	1,7±0,1	2,3±0,2	2,0±0,1	2,5±0,2*
ДЭА-сульфат, мкмоль/л	6,0±0,6	5,8±0,5	5,2±0,3	5,2±0,2
Андростендион, нмоль/л	6,9±0,8	8,0±0,9	5,3±0,2	6,2±0,4*

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с показателями на 2й день менструального цикла

Для определения ароматазной активности антрального фолликула нами был предложен коэффициент  $\Delta E_2/AMG$  (заявка на патент № 2013147216 от 22.10.2013 г.), где  $\Delta E_2$  – снижение уровня эстрадиола в крови в пмоль/л через 48 часов после приема летрозола, AMG – уровень AMG в крови в нг/мл. У здоровых женщин коэффициент  $\Delta E_2/AMG$  составил в среднем  $18,2 \pm 4,2$ . При НГЭ этот коэффициент был значительно выше ( $p = 0,03$ ) и составил  $57,7 \pm 10,6$ . Коэффициент прямо коррелировал со степенью распространенности эндометриоза, но не зависел от наличия или отсутствия овариальной недостаточности: при НГЭ I степени коэффициент равнялся  $24,9 \pm 8,4$ , при НГЭ II ст. –  $54,4 \pm 13,1$ , при НГЭ III-IV ст. –  $84,8 \pm 27,3$ , у больных НГЭ с нормальной функцией яичников –  $69,8 \pm 20,3$ , с недостаточностью яичников –  $51,5 \pm 12,3$ , соответственно.

Для определения источника изучаемой ароматазной активности 30 больным НГЭ мы провели пробу с летрозолом дважды: до начала лечения и через 2 месяца от начала терапии агонистом гонадотропин-рилизинг гормона трипторелина ацетатом (диферелин<sup>®</sup>, Ipsen Pharma, Франция). Через 2 месяца применения агониста ГнРГ у больных НГЭ происходило достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение уровня гонадотропинов: ФСГ снизился от  $6,3 \pm 0,4$  МЕ/л до  $4,2 \pm 0,4$  МЕ/л, ЛГ снизился от  $4,3 \pm 0,4$  МЕ/л до  $0,7 \pm 0,2$  МЕ/л. На фоне применения агониста ГнРГ реакция эстрадиола на летрозол практически отсутствовала: уровень  $E_2$  в крови снижался с  $103,6$  пмоль/л до  $95,3$  пмоль/л (на  $8,3 \pm 2,3$  пмоль/л или на  $6,6 \pm 1,3\%$  от исходного).

### ***Результаты комбинированного лечения НГЭ***

В послеоперационном периоде 58 женщин с НГЭ получили курс лечения диферелином в дозе  $3,75$  мг в/м 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев. На фоне лечения агонистом ГнРГ диферелином у 20 (36,4%) больных НГЭ побочных эффектов не возникло, у 34 (61,8%) женщин отмечены нейро-вегетативные и психо-эмоциональные проявления различной степени выраженности: у 25 (45,5%) больных легкой степени, у 6 (10,9%) – средней степени, у 3 (5,5%) – тяжелой степени, последним потребовалось назначение низкодозированной эстроген-гестагенной «add-back» терапии. Больные получали комбинированный препарат для менопаузальной гормональной заместительной терапии, содержащий 1 мг эстрадиола гемигидрата и 5 мг дидрогестерона, фемостон 1/5 конти (Abbott healthcare products, B.V., Нидерланды) по 1 таблетке в день непрерывно в течение 3 месяцев.

После окончания курса лечения с применением агониста ГнРГ достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась частота таких клинических проявлений эндометриоза, как альгоменорея, диспаруния, тазовые боли, перименструальные кровянистые выделения. Кроме того, у 41 (75,9%) больной восстановился полноценный овуляторный менструальный цикл, у 16 (29,6%) женщин наступила беременность (у 10 – самостоятельно, у 6 – с применением вспомогательных репродуктивных технологий), десять (62,5%) из них родоразрешены в срок здоровыми доношенными детьми, у четырех (25%) пациенток беременность прогрессирует.

Статистически достоверных отличий эффективности комбинированного лечения НГЭ с применением агониста ГнРГ в зависимости от исходного уровня эстрадиола, суммарной ароматазной активности и от ароматазной активности антрального фолликула получено не было.

В послеоперационном периоде 8 (11,8%) больных НГЭ с высокой ароматазной активностью (снижение эстрадиола более чем на 59,6 пмоль/л или более чем на 36,5% от исходного значения), по данным пробы с летрозолом, получили терапию ингибитором ароматазы летрозолом в дозе 2,5 мг в сутки в комбинации с прогестагеном линэстренолом, (оргаметрил, N.V. ORGANON, Нидерланды) в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев. На фоне терапии ингибитором ароматазы у одной (12,5%) больной наблюдались мажущие кровянистые выделения из половых путей. У 5 (62,5%) женщин отмечена прибавка массы тела от 1,5 до 4,5 кг (в среднем  $1,5 \pm 0,6$  кг).

После окончания лечения ингибитором ароматазы ни у одной больной не было отмечено таких клинических проявлений НГЭ, как альгоменорея, диспареуния, тазовые боли, перименструальные кровянистые выделения. У двух (25%) женщин наступили беременности: в настоящее время одна из больных родоразрешена здоровым доношенным ребенком, у второй беременность прогрессирует.

#### *Характеристика больных, обследованных при проведении иммуногистохимического исследования*

Для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона были обследованы 36 больных НГЭ, которые составили основную группу. НГЭ I степени был выявлен у 4 (11,1%) больных, НГЭ II ст. – у 28 (77,8%) женщин, НГЭ III ст. – у 4 (11,1%) больных. При анализе характера менструального цикла в зависимости от уровня прогестерона в крови на 20-22 дни цикла у исследуемых больных было установлено, что у 10 (27,8%) женщин до операции был сохранен овуляторный менструальный цикл, у 26 (72,2%) больных отмечена недостаточность функции яичников. При гистологическом исследовании препаратов эндометрия основной и контрольной групп, полученных на 18 – 24



день менструального цикла, было выявлено, что образцы соответствуют средней секреторной фазе менструального цикла.

### *Результаты иммуногистохимического исследования*

Определено достоверное снижение экспрессии ER $\alpha$  и PR как в эндометриоидных гетеротопиях, так и в эутопическом эндометрии больных эндометриозом по сравнению с эндометрием здоровых женщин (таблицы 3, 4). Статистически достоверные отличия были получены только при изучении относительной площади экспрессии (таблицы 3, 4).

Таблица 3

Экспрессия ER- $\alpha$  у больных эндометриозом и здоровых женщин.

Показатель / Локализация	Относительная площадь (M $\pm$ m), %	p	Оптическая плотность (M $\pm$ m), отн. ед.	p
Эндометриоидные гетеротопии	0,7 $\pm$ 0,2	0,8**	0,2 $\pm$ 0,03	0,9**
Эутопический эндометрий	0,9 $\pm$ 0,3	0,0002*	0,2 $\pm$ 0,03	0,6*
Эндометрий здоровых женщин	4,9 $\pm$ 1,5	0,0005*	0,1 $\pm$ 0,03	0,6*

\* - достоверность отличий по сравнению с показателем в эндометриоидных гетеротопиях, \*\* - достоверность по сравнению с показателем в эутопическом эндометрии больных НГЭ

Таблица 4

Экспрессия PR у больных эндометриозом и здоровых женщин.

Показатель / Локализация	Относительная площадь (M $\pm$ m), %	p	Оптическая плотность (M $\pm$ m), отн. ед.	p
Эндометриоидные гетеротопии	4,8 $\pm$ 0,9	0,06**	0,3 $\pm$ 0,02	0,3*
Эутопический эндометрий	8,6 $\pm$ 1,7	0,6*	0,3 $\pm$ 0,02	0,05*
Эндометрий здоровых женщин	10,2 $\pm$ 2,2	0,009*	0,3 $\pm$ 0,03	0,2*

\* - достоверность отличий по сравнению с показателем в эндометриоидных гетеротопиях, \*\* - достоверность по сравнению с показателем в эутопическом эндометрии больных НГЭ

При сопоставлении результатов определения экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии больных НГЭ и в эндометриоидных гетеротопиях и результатов определения активности овариальной ароматазы существенных отличий выявлено не было (таблица 5).

Таблица 5  
Сопоставление относительной площади экспрессии ER $\alpha$  и PR у больных НГЭ с ароматазной активностью

Ароматазная активность	$\Delta E_2 \geq 42,6$ пмоль/л (n=7)		$\Delta E_2 < 42,6$ пмоль/л (n=13)		
	Рецептор	ER $\alpha$ (M $\pm$ m), %	PR (M $\pm$ m), %	ER $\alpha$ (M $\pm$ m), %	PR (M $\pm$ m), %
Локализация					
Эндометриоидные гетеротопии		0,1 $\pm$ 0,06	8,0 $\pm$ 2,5	0,8 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 1,2*
Эутопический эндометрий		0,3 $\pm$ 0,2	13,2 $\pm$ 6,2	0,9 $\pm$ 0,6	7,4 $\pm$ 2,0

\* - значимость (p<0,05) по сравнению с показателем при высокой ароматазной активности.

При изучении зависимости уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в среднюю секреторную фазу менструального цикла у больных эндометриозом от наличия или отсутствия овариальной недостаточности статистически значимых отличий получено не было (табл. 6).

Таблица 6  
Экспрессия ER- $\alpha$  и PR у больных НГЭ в зависимости от функции яичников.

Характер менструального цикла	Овуляторный менструальный цикл (n=10)		Недостаточность функции яичников (n=26)		
	Рецептор	ER- $\alpha$ (M $\pm$ m), %	PR (M $\pm$ m), %	ER- $\alpha$ (M $\pm$ m), %	PR (M $\pm$ m), %
Локализация					
Эндометриоидные гетеротопии		0,3 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 1,4	0,7 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 1,0
Эутопический эндометрий		1,4 $\pm$ 0,8	7,6 $\pm$ 1,8	0,6 $\pm$ 0,2	8,4 $\pm$ 2,3

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния как ароматазной активности, так и наличия или отсутствия овариальной недостаточности на экспрессию рецепторов стероидных гормонов у больных эндометриозом.

## ВЫВОДЫ

1. Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) у 64,7% больных репродуктивного возраста характеризуется нормогонадотропной недостаточностью яичников (из них ановуляцией – у 55,9% женщин, недостаточностью лютеиновой фазы – у 8,8%).

2. В раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у больных эндометриозом имеется нормоэстрадиолемия и гиперэстронемия, причем базальный уровень эстрогенов в крови не зависит от степени распространенности заболевания. Гиперэстронемия, вероятно, обусловлена повышенной конверсией андростендиона в эстрон: коэффициент эстрон/андростендион при НГЭ составляет  $79,7 \pm 8,2$  и существенно превышает этот показатель у здоровых женщин ( $44,7 \pm 6,8$ ). Базальная (до инициации доминантного фолликула) гиперэстронемия у больных эндометриозом может приводить к недостаточности функции яичников за счет преждевременного пика гонадотропинов.

3. Содержание антимюллера гормона (АМГ) в крови больных НГЭ ( $1,7 \pm 0,1$  нг/мл) значительно ниже этого показателя у здоровых женщин ( $3,8 \pm 1,1$  нг/мл), причем имеется обратная зависимость между снижением уровня АМГ и степенью распространенности заболевания.

4. Пероральный прием ингибитора ароматазы летрозол вызывает закономерное снижение эстрадиола и адекватное повышение гонадотропинов в крови, сходное по выраженности у здоровых женщин и больных эндометриозом. Снижение эстрадиола в ответ на летрозол отражает овариальную ароматазную активность, так как реакция эстрадиола резко подавляется на фоне применения агониста гонадотропин-рилинг гормона (ГнРГ) у больных НГЭ.

5. Ароматазная активность антральных фолликулов при эндометриозе существенно превышает данный показатель у здоровых женщин (коэффициент  $\Delta E_2/AMG$  равняется  $57,7 \pm 10,6$  и  $18,2 \pm 4,2$ , соответственно). Ароматазная активность антральных фолликулов находится в прямой зависимости от степени распространенности НГЭ.

6. У больных эндометриозом с 18 по 24 день менструального цикла достоверно снижена экспрессия эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и суммарных

прогестероновых рецепторов в эндометриодных гетеротопиях (относительная площадь экспрессии ER $\alpha$  0,7 $\pm$ 0,2%, PR – 4,8 $\pm$ 0,9%) и в эутопическом эндометрии (относительная площадь экспрессии ER $\alpha$  0,9 $\pm$ 0,3%, PR – 8,6 $\pm$ 1,7%) по сравнению с экспрессией рецепторов в эндометрии здоровых женщин (относительная площадь экспрессии ER 4,9 $\pm$ 1,5%, PR – 10,2 $\pm$ 2,2%). Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эндометриодных гетеротопиях и эндометрии больных НГЭ не зависит от активности овариальной ароматазы и наличия или отсутствия овариальной недостаточности.

7. Комбинированная терапия эндометриоза (лапароскопическое удаление эндометриодных гетеротопий с последующим шестимесячным курсом агониста ГнРГ) приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений заболевания и восстановлению полноценного овуляторного менструального цикла у 75,9% больных. Эффективность комбинированной терапии существенно не связана с исходной эстрогенемией и активностью овариальной ароматазы.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уменьшения болевого синдрома и восстановления овуляторного менструального цикла больным наружным генитальным эндометриозом после хирургического удаления эндометриодных гетеротопий целесообразно назначать агонисты ГнРГ (трипторелина ацетат, лейпрорелина ацетат или бусерелина ацетат в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев).

2. Побочные эффекты применения агонистов ГнРГ могут быть нивелированы сочетанным применением монофазных низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов для менопаузальной гормональной терапии в непрерывном режиме, в состав которых входят натуральный эстрадиол, или тиболона.

3. При высокой ароматазной активности (снижение эстрадиола более чем на 59,6 пмоль/л или более чем на 36,5% от исходного значения), определяемой при проведении пробы с летрозолом, представляется целесообразным назначение ингибитора ароматазы летрозола в дозе 2,5 мг в сутки в сочетании с прогестагеном линэстренолом в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев.

4. При иммуногистохимическом изучении экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометриодных гетеротопиях и эндометрии целесообразно определять показатель относительной площади для оценки интенсивности экспрессии изучаемых маркеров.

5. Учитывая достоверное снижение экспрессии прогестероновых рецепторов у больных наружным генитальным эндометриозом, после завершения курса агонистов ГнРГ с целью предгравидарной подготовки следует назначать во вторую фазу менструального цикла (с 16 по 25 день менструального цикла) препараты микронизированного прогестерона в дозе 200 мг в сутки или ретропрогестерона в дозе 20 мг в сутки для полноценных секреторных преобразований эндометрия.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Абдуллаева, Ш.Т. Опыт применения диферелина в комбинированном лечении генитального эндометриоза / Ш.Т. Абдулаева, В.М. Денисова // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2013: тезисы LXXIV научно-практической конференции. – СПб., 2013. – С. 3.
2. Абдуллаева, Ш.Т. Эффективность применения диферелина в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза / Ш.Т. Абдулаева, В.М. Денисова // Репродуктивная медицина – взгляд молодых – 2013: материалы IV-ой ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов. – СПб., 2013. – С.1–3.
3. Абдуллаева, Ш.Т. Комбинированное лечение наружного генитального эндометриоза с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона / Ш.Т. Абдулаева, В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская // Бюллетень Федерального центра сердца, крови, эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – прилож. 2. – С. 3. – (Тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный»)
4. Денисова, В.М. Определение овариальной ароматазной активности у больных наружным генитальным эндометриозом / В.М. Денисова, Е.М. Тимофеева // Репродуктивная медицина – взгляд молодых – 2013:

- материалы IV ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов. – СПб., 2013. – С. 22–24.
5. Денисова, В.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская, Е.М. Тимофеева // Журнал акушерства и женских болезней – 2013. – Т. LXII, вып. 2. – С. 17–22.
  6. Денисова, В.М. Ароматазная активность у больных наружным генитальным эндометриозом / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, спецвып. – С. 23 – 24.
  7. Денисова, В.М. Ароматизация андрогенов в эстрогены при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тезисы XV Юбилейной всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием). – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2012. – С. 90 – 91. – (Фундаментальная наука и клиническая медицина. – 2012. – Т. 15. – 384 с.).
  8. Денисова, В.М. Влияние ароматазной активности на эффективность лечения эндометриоза агонистом гонадотропин-рилизинг гормона / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Бюллетень Федерального центра сердца, крови, эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – прилож. 2. – С.40. – (Тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный»)
  9. Денисова, В.М. Значение ароматизации андрогенов в эстрогены при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия: тезисы 5-й междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2012. – С. 29 – 31.

10. Денисова, В.М. Конверсия андрогенов в эстрогены при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова // Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2012: материалы III ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, 20 апреля 2012 года. – СПб., 2012. – С. 16 – 17.
11. Денисова, В.М. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона у больных эндометриозом / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская, В.В. Рулев, И.М. Кветной, В.О. Полякова, А.О. Дурнова // Бюллетень Федерального центра сердца, крови, эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – прилож. 2. – С. 40. – (Тезисы VIII междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный»).
12. Денисова, В.М. Роль ароматазной активности при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 250 – 251.
13. Денисова, В.М. Роль пробы с ингибитором ароматазы при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, В.В. Потин, М.И. Ярмолинская // Материалы VII международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2013. – С. 60–61.
14. Денисова, В.М. Эффективность агониста гонадотропин- рилизинг гормона в терапии эндометриоза / В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 5. – С. 29 –34.
15. Ярмолинская, М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, вып. 2. – С. 92 – 100.
16. Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия оплодотворения (ЭКО) / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 6. – С. 67 – 78.

17. Ярмолинская, М.И. Тактика планирования и ведения беременности у женщины с наружным генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков, В.Ф. Беженарь, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней – 2013. – Т. LXII, спецвып. – С. 89–90.
18. Denisova, V. Determination of ovarian aromatase activity in endometriosis patients // V. Denisova, V. Potin, M. Yarmolinskaya // IV Nordic Congress on Endometriosis – poster presentation, 23–25 may Turku. – Turku, 2013. - poster N 2.
19. Denisova, V. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometriosis / V. Denisova, M. Yarmolinskaya, V. Rulev, I. Kvetnoy, V. Polyakova, A. Durnova // 16 World Congress of Gynecological Endocrinology, 5–8 march, 2014. - Firenze, 2014. – Poster № 219, abstr. 1674.
20. Yarmolinskaya, M. Experience of application of aromatase inhibitors in combined therapy of extensive endometriosis / M. Yarmolinskaya, V. Bezhenar, I. Kvetnoy, A. Molotkov, V. Denisova // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2013. – Vol. 5, N 4, supp1. I. - P. 42. – (Abstracts form the 2<sup>nd</sup> European Congress on Endometriosis 28- 30 November 2013 Berlin, Germany. –poster presentation (poster № 63).
21. Yarmolinskaya, M. Role of ovarian aromatase activity in pathogenesis of endometriosis / M. Yarmolinskaya, V. Potin, V. Denisova // 10 Congress of the European Society of Gynecology. – Brussel, Belgium, 2013 – abstr. 1108.
22. Yarmolinskaya, M. Significance of ovarian aromatase in patients with endometriosis / M.Yarmolinskaya, V. Potin, V. Denisova // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. – 2013. – Vol. 5, N 4, supp1. I. - P. 42. – (Abstracts form the 2<sup>nd</sup> European Congress on Endometriosis 28- 30 November 2013 Berlin, Germany. –poster presentation (poster № 64).



Подписано в печать 16.04.2014 г.  
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.  
Заказ № 3448.

Отпечатано в ООО «Издательство «ЛЕМА»»  
199004, Россия, Санкт-Петербург, 1-я линия В.О., д.28  
тел.: 323-30-50, тел./факс: 323-67-74  
e-mail: [izd\\_lemma@mail.ru](mailto:izd_lemma@mail.ru)  
<http://www.lcmaprint.ru>