

АРТЕМЕНКО ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.4 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

**Хамошина
Марина Борисовна**

Официальные оппоненты:

заместитель директора Центра –
Директор Института репродуктивной медицины
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
профессор кафедры репродуктивной медицины
и хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

**Андреева
Елена Николаевна**

профессор кафедры акушерства и гинекологии
имени академика Г.М. Савельевой
ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

**Сибирская
Елена Викторовна**

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4).

Защита диссертации состоится 19 сентября 2024 года в «___» часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов им. П. Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «__» августа 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Репродуктивное здоровье женщин играет важную роль в формировании общего уровня здоровья населения и определяет демографическое будущее страны, поскольку напрямую влияет на рождаемость, здоровье новорожденных и долгосрочное благополучие общества (ВОЗ, 2020). Ключевыми показателями нормальной функции женской репродуктивной системы служат регулярность и качество менструаций. В свою очередь, аномальные маточные кровотечения (АМК) являются одним из наиболее частых вариантов расстройств менструации, который представляет собой серьезную проблему для потенциально фертильных женщин и системы здравоохранения, далекую от своего решения.

Ввиду различий в терминологии и методах оценки менструальной кровопотери распространённость АМК в мировой популяции варьирует от 3% до 52%. По данным литературы, в репродуктивном возрасте до трети женщин могут испытывать симптомы АМК (Jain V. et al, 2022), причем та же треть отмечает негативное влияние расстройств менструации на качество своей жизни (NICE, 2021).

Donnez J. et al. (2022) признают железодефицитную анемию (ЖДА) одной из ключевых проблем пациенток с АМК, поскольку она выявляется у 20% - 66% из них. Женщины, ранее страдавшие анемией по причине АМК, имеют более высокий риск материнской заболеваемости и смертности (FIGO, 2018). По данным ВОЗ (2019), мировой показатель встречаемости ЖДА у пациенток репродуктивного возраста с АМК составляет не менее 30%.

Экономический аспект в области затрат здравоохранения на лечение АМК и его последствий также оставляет желать лучшего (Li B. et al., 2023). Картина усугубляется значительной потерей заработной платы пациенток по причине утраты трудоспособности в связи с АМК (Ponzo S. et al., 2022).

В настоящее время остается много нерешенных вопросов относительно АМК вследствие дисфункции эндометрия (АМК-Е), которые могут достигать 50% в общей структуре причин АМК (Reavey J.J. et al., 2021). Отсутствие специфических биомаркеров и предикторов риска существенно затрудняет их прогноз, профилактику и персонализированное ведение пациенток.

Особую «проблему внутри проблемы» в аспекте репродуктивного здоровья женщин представляет сочетание АМК и ожирения. По данным мировых источников, 38% населения земного шара имеют избыточный вес или страдают ожирением (World Obesity Federation, 2023). Прогнозируется, что к 2025 году численность людей с избыточной массой тела и ожирением увеличится, и ожирением будут страдать не менее 21% женщин (NCD-RisC, 2024). В контексте рисков для репродуктивного здоровья ожирение ассоциируется с ранним менархе, синдромом поликистозных яичников, АМК, нерегулярными менструациями и бесплодием (Левкович М.А. и соавт., 2020; Itriyeva K. et al., 2022; Fielder S. et al., 2023). Весьма распространены и достаточно изучены как следствие ожирения гиперплазия (ГЭ) и рак эндометрия (РЭ) – частые причины АМК, в том числе у пременопаузальных женщин (Giannella L. et al. 2019; Orbo A. et al., 2019). Однако мало изучена роль ожирения в патогенезе дисфункции эндометрия, клинически проявляющейся АМК. Определение механизмов, лежащих в основе маточных кровотечений в этой группе пациенток, позволит выявить новые терапевтические мишени, а также повысить эффективность профилактических мер, направленных на снижение риска рецидивов АМК и минимизацию их последствий, включая вторичную ЖДА, а также риски ГЭ и РЭ (АМК-М).

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные разноплановые исследования, физиологические механизмы остановки менструального кровотечения до сих пор досконально не установлены. Эндометрий представляет собой уникальную ткань, способную

восстанавливаться после каждой менструации без формирования рубца. Согласно современным представлениям, для этого необходима четкая координация таких физиологических процессов, как воспаление, гипоксия, неоангиогенез, ремоделирование и реновация ткани (Critchley H.O.D. et al., 2020). Ключевую роль в регуляции процессов регенерации ткани играет гипоксия за счет стимуляции фактора, индуцируемого гипоксией - 1α (HIF- 1α) (Critchley H.O.D. et al., 2020; Martínez-Aguilar R. et al., 2021; Jain V. et al., 2022), который обладает способностью активировать транскрипцию генов, отвечающих за реакцию на гипоксию, включая участвующих в ангиогенезе (*VEGF*, *PDGF- β* , *TGF- β 1*), энергетическом обмене и репарации тканей (Middelkoop M.A. et al., 2023). В исследовании Cousins F.L. et al. (2016) было показано, что в момент наибольшей степени выраженности гипоксии в ткани, концентрация в ней сосудисто-эндотелиального фактора роста (*VEGF*) достигает своего максимума, после чего оба показателя начинают снижаться.

Есть данные, что основные механизмы АМК-Е связаны с формированием чрезмерного воспаления, замедлением восстановления эндометрия, нарушением ангиогенеза и вазоконстрикции (Critchley H.O.D. et al., 2020). Ряд авторов считает, что дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами может приводить к абберантному ангиогенезу, и это следует считать одним из основополагающих механизмов дисфункции эндометрия (Middelkoop M.A. et al., 2023). Эту точку зрения подтверждает тот факт, что у женщин с обильными менструальными кровотечениями (ОМК) повышена экспрессия генов *VEGF-A*, *VEGF-1* и *VEGF-2*. Известно, что *VEGF* регулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), избыток которой может приводить к вазодилатации и патологическому неоангиогенезу (Jain V. et al., 2022). Ранее Harmsen M.J. и соавт. (2019) обнаружили повышение экспрессии проангиогенных факторов, включая эндотелиальный маркер CD34+, в эндометрии женщин с аденомиозом. Они пришли к выводу, что усиление ангиогенеза может потенциально способствовать развитию АМК-Е за счет повышения проницаемости и хрупкости сосудов. В свою очередь, дефект гипоксического ответа и формирование нормоксических условий в эндометрии также способствуют замедлению регенерации эндометрия, что может приводить к профузным АМК (Maybin et al., 2018).

В последние годы активно изучается роль ожирения в манифестации АМК. Доказано, что ожирение является частой причиной АМК-М, а также АМК-О, вследствие овуляторной дисфункции (van den Bosch A.A.S. et al., 2022; Fielder S. et al., 2023; Shrivastava S. et al., 2023). Постулировано, что высокий индекс массы тела (ИМТ) увеличивает риск АМК (Amgain K. et al., 2022). Однако механизмы, играющие ключевую роль в формировании дисфункции эндометрия при АМК у пациенток с ожирением, до конца не изучены, несмотря на то что исследование Nourji M. et al. (2014) показало более высокую частоту АМК-Е у женщин с ожирением. Учитывая хроническое низкоуровневое воспаление, сопровождающее ожирение, логично мнение о формировании в эндометрии провоспалительного профиля. Это подтверждается данными об увеличении концентрации медиаторов воспаления в эндометрии мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров (Reavey J.J. et al., 2021), а также в эндометрии женщин с ожирением (Holdsworth-Carson S.J. et al., 2020). Описано замедление активации гипоксического ответа и, как следствие, - замедление пролиферации ткани эндометрия у мышей с избыточной массой тела (Cousins F.L. et al., 2016; Maybin J.A. et al., 2018). Напротив, Reavey J.J. et al. (2021) считают, что нарушение регенерации эндометрия обусловлено чрезмерным гипоксическим ответом, что подтверждается выраженной экспрессией регулируемых гипоксией генов (*VEGF*, *ADM*, *LDHA*, *SLC2A1*) в эндометрии у женщин с нарушением жирового обмена.

Таким образом, в настоящее время требует уточнения морфофункциональное состояние эндометрия и понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза дисфункции эндометрия в контексте АМК у пациенток с ожирением. Остается открытым вопрос о возможной генетической

детерминированности манифестации АМК на фоне ожирения в репродуктивном возрасте (Kaigusuz I. et al., 2022), поскольку наследственная предрасположенность самого ожирения в настоящее время не вызывает сомнений (Bouchard C., 2021)

Все вышеизложенное обусловило выбор темы и определило цель исследования.

Цель исследования: улучшить исходы лечения аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением.

Для выполнения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Установить структуру причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин репродуктивного возраста и выявить ее особенности у пациенток с ожирением.

2. Дать клиническую характеристику пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением и установить ее отличия в сравнении с нормовесными.

3. Определить клиничко-anamнестические факторы риска рецидивов АМК у женщин репродуктивного возраста с ожирением.

4. Исследовать возможную генетическую детерминированность патогенеза АМК у пациенток изучаемой когорты.

5. Выявить отличия экспрессии маркеров ангиогенеза и пролиферации (ARID1a, CD34+, eNOS) в эндометрии пациенток репродуктивного возраста с ожирением в сравнении с нормовесными, а также при рецидивах АМК в сравнении с первым эпизодом.

6. Исследовать корреляционную взаимосвязь экспрессии маркеров ангиогенеза и пролиферации (ARID1a, CD34+, eNOS) в эндометрии пациенток изучаемой когорты.

7. Установить патогенетически значимую взаимосвязь носительства полиморфизмов генов-кандидатов *eNOS (T786C)*, *VEGF-A (C2578A)*, *VEGF-A (G-634C)*, *HIF-1 α (C1772T)*, *IL6 (C174G)*, *ESR1 (G/A)*, *PPAR-G G482A* и экспрессии белков ARID1a, CD34+ и eNOS в эндометрии пациенток с АМК и ожирением.

8. Выявить предикторы риска рецидивов АМК при ожирении в репродуктивном возрасте.

9. Разработать модели прогноза риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением в репродуктивном возрасте и обосновать алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток изучаемой когорты.

Научная новизна. Разработана принципиально новая научная идея, существенно дополняющая современную парадигму патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов. Определены основные звенья патогенеза АМК, обусловленного дисфункцией эндометрия (АМК-Е) на фоне ожирения: патологическая активация неоангиогенеза, дефект гипоксического ответа, замедление регенерации и восстановления ткани эндометрия.

Получены приоритетные данные, доказывающие взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *eNOS T786C* и *VEGF C2578A* и риска рецидивов АМК в репродуктивном возрасте у женщин с ожирением. Углублены существующие представления о патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) особенностях эндометрия у пациенток изучаемой когорты. Впервые исследована экспрессия белка, обогащенного АТ-доменом взаимодействия 1A (ARID1a), а также маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS в эндометрии женщин с АМК-Е на фоне ожирения и у нормовесных, определена роль ангиогенного фактора в патогенезе АМК-Е при ожирении. Принципиально обновлены имеющиеся сведения о факторах риска рецидивов АМК у женщин с ожирением, установлены клиничко-anamнестические, молекулярно-генетические и ИГХ предикторы их возникновения. Разработаны математические модели прогноза риска рецидивов АМК при ожирении в репродуктивном возрасте.

Теоретическая и практическая значимость. В результате исследования существенно расширены и углублены представления о патогенезе АМК-Е у женщин с ожирением. Доказана

взаимосвязь носительства генотипов *TC* по *eNOS T786C* и *CA* по *VEGF C2578A* с развитием рецидивов АМК в изучаемой когорте. Описаны ИГХ особенности эндометрия у женщин репродуктивного возраста с АМК-Е при ожирении.

Установлены патогенетически значимые взаимосвязи между клинико-анамнестическими, молекулярно-генетическими и ИГХ параметрами пациенток с ожирением, показана роль этих параметров в формировании особенностей структуры причин и манифестации рецидивов АМК в изучаемой когорте. Научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с АМК и ожирением, который предполагает выделение групп риска рецидивов АМК, обоснование необходимости углубленного обследования женщин и мониторинг риска рецидивов АМК. Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, с использованием прогностических моделей.

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в период 2022–2024 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН им. П. Лумумбы (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН д.м.н., проф. В.Е. Радзинский), в гинекологическом отделении ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ (зав. отделением – к.м.н. О.А. Демина). Исследование было открытым, наблюдательным, комбинированным (включало ретро- и проспективный этапы).

Критериями включения в ретроспективное исследование явились: возраст 18 - 49 лет; диагноз АМК (N92.0, N92.3), послуживший причиной госпитализации. Критерием исключения из первого этапа исследования выступало отсутствие клинико-анамнестических данных. Заданным критериям включения/исключения соответствовали 632 женщины, поступивших в гинекологическое отделение ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ города Москвы в 2019 году с диагнозом АМК. Согласно дизайну исследования, данная когорта пациенток была стратифицирована в зависимости от наличия ожирения. Объектом изучения стали 360 пациенток с АМК, имеющих ИМТ выше 30 кг/м^2 , они составили основную группу. В группу сравнения были включены 272 пациентки с АМК и ИМТ $18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$.

Задачей ретроспективного этапа было установить вклад АМК в структуру причин госпитализации в гинекологический стационар в доковидном периоде, определить структуру причин АМК у пациенток репродуктивного возраста и выявить ее особенности при ожирении в сравнении с нормовесными. Первый этап (ретроспективный) предусматривал выкопировку данных из первичной медицинской документации пациенток с верифицированным диагнозом АМК (N92.0, N92.3) с элементами экспертного анализа. На данном этапе был проведен анализ анамнестических данных, результатов клинико-диагностических методов исследования, заключений патоморфологического исследования биоптатов эндометрия, оказанных лечебных мероприятий и их эффективности.

На втором, проспективном, этапе исследования анализировали клинико-анамнестические факторы, проводили молекулярно-генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов ДНК, выявляли морфофункциональные особенности эндометрия у пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными и группой морфологического контроля, а также у женщин с рецидивами АМК в сравнении с впервые возникшим эпизодом АМК.

Объектом исследования проспективного этапа стали 84 пациентки (основная группа), соответствовавшие заданным критериям включения/исключения, которые были госпитализированы в гинекологический стационар ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ города Москвы в 2022-2023 гг.. В качестве группы сравнения выступили 75 нормовесных женщин. Критериями включения в основную группу служили: возраст 18-49 лет, наличие АМК,

соответствующего международным диагностическим критериям (FIGO, 2018), регулярный менструальный цикл, верифицированное ожирение (E66.0), русская национальность; проживание в Центральной России, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии включения в группу сравнения: возраст 18-49 лет, наличие АМК, соответствующего критериям FIGO (2018), регулярный менструальный цикл, ИМТ=18,5–24,9 кг/м², русская национальность, проживание в Центральной России, наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования были общими для обеих групп: беременность, врожденные нарушения системы гемостаза, прием гормональных препаратов в течение трех месяцев, предшествующих настоящему исследованию, наличие заболеваний внутренних органов в состоянии суб- и декомпенсации, инфицирование вирусами иммунодефицита, гепатитов В, С, а также несоблюдение рекомендаций врача.

Для оценки результатов молекулярно-генетического и ИГХ исследования была сформирована группа генетического и морфологического контроля, критериями включения в которую послужили: возраст 18-49 лет, отсутствие симптомов АМК в течение жизни, нормальный менструальный цикл, соответствующий международным диагностическим критериям FIGO (2018), отсутствие структурных изменений в матке, русская национальность, проживание в Центральной России, наличие информированного согласия на включение в исследование. Критериями исключения для контрольной группы считали: беременность, прием гормональных препаратов в течение трех месяцев, предшествующих настоящему исследованию, наличие заболеваний внутренних органов в состоянии суб- и декомпенсации, онкологические заболевания; инфицирование вирусами иммунодефицита, гепатитами В, С.

Данным критериям соответствовали 59 женщин, проходивших ежегодное плановое гинекологическое обследование на амбулаторном этапе в частной клинике «Репролайн» (ООО Центр Репродукции «Линия Жизни», гл. врач - А.С. Дешеулин).

С целью выявления факторов риска рецидивов АМК у женщин с ожирением в репродуктивном возрасте, пациенток основной группы (n=84) стратифицировали на две группы: АМК, рецидив (n=38) и АМК, первичный эпизод (n=46). Сформированный массив данных, полученный на проспективном этапе исследования, использовали для построения математических моделей прогнозирования персонального риска рецидивов АМК у женщин с ожирением. Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 1.

Все участницы второго этапа исследования были обследованы согласно действующим клиническим рекомендациям МЗ РФ «Аномальные маточные кровотечения» (2021). На этапе поступления пациенток в гинекологический стационар проводили сбор жалоб, анамнестических данных. По завершению сбора анамнеза каждая пациентка заполняла анкету, дополняющую анамнестические сведения. Во время объективного осмотра определяли тип телосложения, антропометрические параметры, включающие измерение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), подсчет индекса соотношения ОТ к ОБ, подсчет ИМТ по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м²).

При специальном гинекологическом исследовании выполняли осмотр наружных половых органов, осмотр влагалища и влагалищной части шейки матки в зеркалах, бимануальное вагинальное и ректовагинальное исследование. Полученные данные фиксировали в специально разработанной многопольной таблице.

Всем пациенткам основной группы (на госпитальном этапе) и пациенткам контрольной группы (на плановом приеме) выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с оценкой размеров шейки матки, тела матки, яичников и М-эха, структуры эндометрия, миометрия и яичников, а также с целью исключения дополнительных объемных

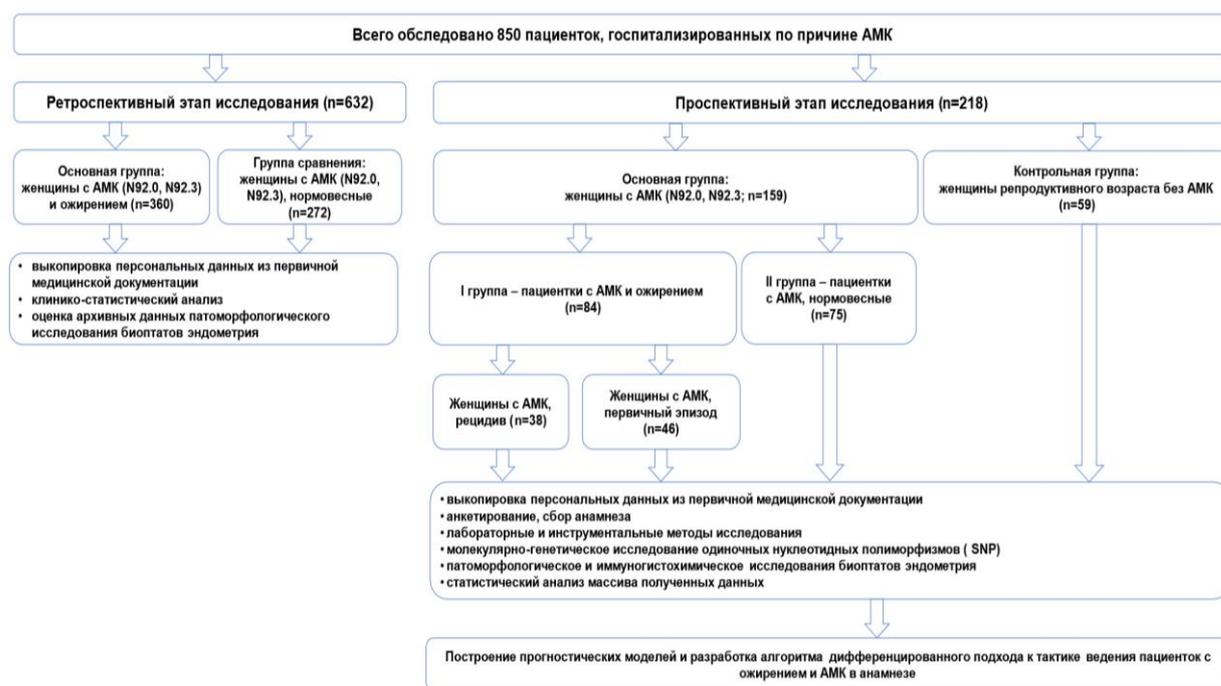


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

образований малого таза. Исследование проводили в соответствии с стандартными методиками в реальном времени с использованием ультразвукового аппарата «Medison SonoAce R7» (Samsung, Корея), с помощью конвексного датчика (4-9 МГц).

Молекулярно-генетическое исследование выполняли на кафедре биологии и общей генетики РУДН (зав. кафедрой – д.б.н. М.М. Азова). Для анализа встречаемости генотипов и аллелей *T786C* гена *eNOS* (*rs2070744*), *C2578A* гена *VEGF-A* (*rs699947*), *G634C* гена *VEGF-A* (*rs2010963*), *C1772T* гена *HIF-1α* (*rs11549465*), *C174G* гена *IL6* (*rs1800795*), *G/A* гена *ESR1* (*rs2228480*), *Gly482Ser* гена *PPAR-G* (*rs8192678*) геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реагентов для быстрого выделения ДНК на микроколонках IG-Spin™ DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория Изоген», Москва) в соответствии с инструкцией, полученной от производителя. В качестве основной методики для определения однонуклеотидных полиморфизмов ДНК использовали метод ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), набор реагентов «SNP-Скрин» (НПК «Синтол», Москва). Особенностью последнего является пара аллель-специфических зондов, которые позволяют обнаруживать продукты ПЦР-РВ в двух каналах флуоресценции, что способствует определению индивидуального генотипа (один из трех возможных вариантов), основываясь на результатах анализа двух аллелей исследуемого гена.

Биоптаты эндометрия пациенток с АМК получали путем диагностического выскабливания стенок полости матки под контролем гистероскопии или аспирационной биопсии эндометрия во время госпитализации. У женщин группы морфологического контроля биоптат эндометрия при аспирационной биопсии эндометрия брали на 2-3й день менструального цикла, используя зонд урогенитальный тип С «Пайпель» (Unicorn Med, Санкт-Петербург). Материал погружали в контейнер с 10% нейтральным забуференным раствором формалина, хранили в холодильнике при температуре от +2°C до +4°C.

Патоморфологическое исследование биоптатов эндометрия пациенток основной группы осуществляли в патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ» (зав. отделением – Н.В. Петренко). Патоморфологическое исследование биоптатов эндометрия

женщин группы контроля и ИГХ исследование у пациенток всех групп производили в патологоанатомическом отделении с лабораторией иммуногистохимии ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта» (зав. отделением – д.м.н. Г.Х. Толибова, зав. лабораторией – д.м.н. Т.Г. Траль)

После 24-часовой фиксации в 10% нейтральном забуференном растворе формалина эндометрий подвергали гистологической проводке согласно стандартному протоколу, полученный материал заливали в парафиновые блоки. Для получения срезов тканей толщиной 4 мкм проводили микротомирование с последующей гистологической окраской гематоксилином и эозином. При помощи светового микроскопа Olympus CX43 (Olympus, Япония) исследовали готовые микропрепараты при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. В полученных микропрепаратах проводили морфологическую диагностику фазы менструального цикла, оценку состояния эндометрия. При отсутствии патологических изменений биоптаты включали в исследование.

ИГХ исследование с антителами к ARID1a [клон EPR13501-73] проводили в стандартном разведении 1:500 (Abcam, Великобритания), CD34+[QbEnd-10] - в стандартном разведении 1:25 (Dako Cytomation, Дания), eNOS [RN] - в стандартном разведении 1:60 (Leica, Франция). Для проведения ИГХ реакции применяли стандартный одноэтапный протокол с демаскированием антигена, осуществляемым путем высокотемпературной обработки ткани в 0,01 М цитратном буфере при pH 6,0. Для общей оценки результатов ИГХ реакции микропрепараты эндометрия исследовали под микроскопом с настройкой освещения по методу Келлера, при увеличениях $40\times$, $100\times$, $200\times$ и $400\times$. С использованием системы фиксации микроскопических изображений, включающей микроскоп Olympus CX43 и программное обеспечение «VideoZavr», для количественной оценки ИГХ реакции было сделано 1500 микрофотографий. Оценку ИГХ окрашивания маркера ARID1a проводили отдельно в железах и строме эндометрия, для антител к CD34+ и eNOS – только в строме эндометрия. Используя программу VideoTest-Morphology 5.2 (ВИДЕОТЕСТ, Россия), производили расчет доли площади занимаемой экспрессии изучаемого маркера. В каждом срезе в 10 полях зрения оценивали: оптическую плотность экспрессии (величину вычисляли автоматически в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера) и относительную площадь экспрессии, которую вычисляли по формуле: $S(\%) = \frac{S_{\text{позитив}}}{S_{\text{общая}}} \times 100$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Аномальное маточное кровотечение (АМК) служит показанием к госпитализации у каждой пятой пациентки гинекологического стационара (20,4%), 57,0% этих женщин страдают ожирением. В структуре причин АМК преобладают гиперплазия эндометрия (33,7%), дисфункция эндометрия (25,9%) и полип тела матки (23,3%). Особенностью пациенток с ожирением является более высокий удельный вес АМК, обусловленных дисфункцией эндометрия (31,7% против 18,4% у нормовесных, $p < 0,001$).

2. Предикторами риска рецидивов аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте при ожирении следует считать: наличие в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ОШ=5,7; 95% ДИ: 1,3–26,4), курение (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,4–18,2), длительность менструации ≥ 6 дней (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,4–3,7), степень защиты используемых гигиенических средств ≥ 6 (ОШ=1,9; 95% ДИ: 1,1–3,4), окружность талии $\geq 102,5$ см (ОШ=1,04; 95% ДИ: 1,01–1,07), носительство гетерозиготного генотипа TC по eNOS T786C (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,6) и гетерозиготного генотипа CA по VEGF-A C2578A (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,2–7,0), площадь экспрессии в строме эндометрия CD34+ выше 2,4% (ОШ=6,5; 95% ДИ: 1,6–28,4) и eNOS - выше 9,65% (ОШ=2,1; 95% ДИ: 1,1–4,4).

3. Одним из ведущих механизмов патогенеза рецидивов аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте при ожирении являются дефект гипоксического ответа,

патологическая активация неоангиогенеза и замедление регенерации ткани эндометрия на фоне низкоуровневого воспаления, что подтверждают увеличение экспрессии эндотелиальных маркеров CD34+ и eNOS в строме эндометрия, а также увеличение экспрессии транскрипционного фактора ARID1a в железах эндометрия.

4. Дефект гипоксического ответа и патологическая активация неоангиогенеза в эндометрии пациенток репродуктивного возраста с ожирением при аномальном маточном кровотечении могут быть генетически детерминированы, на что указывает зависимость уровня экспрессии eNOS в строме эндометрия от носительства гетерозиготного генотипа *TC* по *eNOS T786C* и гетерозиготного генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A* ($p < 0,03$).

5. Предложенная персонифицированная модификация алгоритма ведения женщин репродуктивного возраста, страдающих АМК и ожирением, основана на пошаговом использовании прогностических моделей с целью стратификации пациенток по наличию риска рецидивов. Это позволяет обосновать/рационализировать потребность в углубленном обследовании женщин и оценить в динамике эффективность целенаправленных профилактических мероприятий.

Степень достоверности и апробация результатов. Для сбора, корректировки и систематизации данных использовали электронные таблицы программы Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку массива данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Данные анализировали с применением параметрических и непараметрических методов. Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, выполняли путем средней арифметической (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае количественных показателей, отличных от нормального распределения, для их анализа использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1-Q_3). Категориальные данные представляли с помощью абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения двух групп по количественным переменным, имеющим нормальное распределение, использовали t -критерий Стьюдента, для сравнения трех групп - однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим *post-hoc* анализом. В случаях количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, трех групп - критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение двух групп по номинальному признаку осуществляли с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При частоте явлений в каждой группе, не равной 0 или 100%, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%ДИ. При $ОШ > 1$ считали, что фактор увеличивает шансы наступления события (прямая связь), при $ОШ < 1$ - что фактор уменьшает шансы наступления события (обратная связь). В каждом случае оценивали статистическую значимость ОШ, исходя из значений 95% ДИ. При наличии значений по одну сторону от единицы делали вывод о статистической значимости выявленной связи. В ходе корреляционного анализа использовали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена или Пирсона, в зависимости от характера данных. Значения коэффициентов интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока: $r < 0,1$ - связь отсутствует, $0,1-0,3$ - слабая, $0,3-0,5$ - умеренная, $0,5-0,7$ - заметная, $0,7-0,9$ - высокая, $0,9-0,99$ - очень высокая. С целью построения прогностической модели риска рецидивов АМК использовали метод бинарной логистической регрессии. Диагностическую значимость количественных переменных при прогнозировании исходов, а также качество прогностической модели определяли с помощью метода ROC-кривых. В ходе ROC-анализа рассчитывали площадь

под ROC-кривой с 95% ДИ и уровень статистической значимости ($p < 0,05$), соответствующие взаимосвязи определенного исхода и значения логистической регрессии. Значение показателя, выше которого наблюдался риск определенного исхода, определяли в точке cut-off, с соответствующей чувствительностью, специфичностью и диагностической эффективностью прогностической модели.

Работа была проведена в рамках основного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 00 7346, шифр темы 317712), а также в рамках выполняемой кафедрой инициативной темы № 030145-0-000 «Разработка методики прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений при ожирении у женщин репродуктивного возраста» (руководитель темы – проф. М.Б. Хамошина).

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на: III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Москва, 2021); IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием (Москва, 2022); IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Москва, 2022); XVII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Версии и Контраверсии» (Сочи, 2023); The 30th European Congress on Obesity (Dublin, 2023); The 15th Congress of the European Society of Gynecology (Amsterdam, 2023); V Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов "Оттовские чтения" (Санкт-Петербург, 2023; Диплом, III место); Международном юбилейном конгрессе КАРМ «Современные подходы к лечению бесплодия, ВРТ: настоящее и будущее» (Алматы, 2023); V Международной научной конференции РУДН «Современные тенденции исследований в области пластической хирургии и эстетической медицины» (Москва, 2024; Лауреат сессии); научно-практической конференции «Здоровье трех поколений» (Новосибирск, 2024).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику подразделений ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, а также в учебный процесс на додипломном и последипломном этапах высшего медицинского образования на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично выкопировала и проанализировала данные 632 историй болезни пациенток с АМК репродуктивного периода, курировала 159 пациенток с АМК и 59 пациенток контрольной группы, собственноручно производила забор биологического материала для последующего исследования, лично сделала 1500 микрофотографий образцов эндометрия с ИГХ реакцией с последующей оценкой ИГХ окрашивания маркеров и расчетом доли площади экспрессии. Участие автора в сборе первичного материала – 100%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Статистическая обработка массива полученных данных произведена автором самостоятельно, лично написана диссертация. Все выводы, практические рекомендации и научные положения сформулированы лично автором, самостоятельно подготовлены к публикации все научные статьи и доклады на конференциях и конгрессах.

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 8 статей в журналах из перечней ВАК РФ или РУДН (K1 - 7; K2 - 1), 7 – в изданиях, цитируемых в базах Scopus и/или Web of Science.

Диссертация изложена на 187 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных

исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 61 таблицами. Список литературы включает 221 источник, 31 из них - отечественных и 190 – иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. В ходе ретроспективного этапа исследования было отмечено, что АМК репродуктивного периода лидируют в общей структуре причин госпитализаций в гинекологический стационар, составляя 20,4%, при этом на долю пациенток с ожирением приходится 57,0%. В свою очередь, в структуре причин АМК репродуктивного периода лидирует ГЭ (33,7%), вторую позицию занимает дисфункция эндометрия (25,9%) и третье место – полип тела матки (23,3%), что контраверсионно данным Reavey J.J. et al. (2021) о 50% случаев АМК-Е. Несмотря на то, что ожирение заслуженно рассматривают как фактор риска ГЭ, анализ структуры причин АМК у пациенток с ожирением и нормовесных не выявил значимых отличий ($p > 0,05$), в обеих группах АМК-М занимали первое место (34,2% и 33,1%). Однако дисфункция эндометрия значимо больше была представлена среди пациенток с АМК и ожирением (31,7% против 18,4%, $p < 0,001$), что созвучно результатам Nouri M. et al. (2014). Интересно, что доля АМК вследствие аденомиоза была в 3 раза выше в группе нормовесных (2,8% против 8,1%), что не согласуется с данными Ates S. et al. (2022) и Hanson F.K. et al. (2020), установивших, что аденомиоз как причина АМК более характерен для женщин с ожирением.

Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных показал, что возраст большинства пациенток изучаемой когорты соответствовал позднему репродуктивному: средний возраст в группе с ожирением составил $35,7 \pm 0,8$ лет (95% ДИ: 34,2–37,2), минимальный – 21 год, максимальный – 49 лет. В группе нормовесных эти показатели соответственно составили $36,2 \pm 0,9$ лет (95% ДИ: 34,4–38,0), 19 лет и 49 лет ($p = 0,829$). В настоящее время нет чёткого представления о возрасте, в котором АМК наблюдаются чаще. Это зависит от причин, приводящих к развитию АМК. Например, АМК-О чаще встречается у женщин старше 40 лет (Zhang Y. et al., 2023), а возраст старше 45 лет более связан со структурными изменениями эндометрия, проявляющимися АМК из категории PALM (Kumari P. et al., 2022).

Установлено, что в группе женщин с АМК и ожирением было значимо больше курящих (66,7% против 29,3% у нормовесных, $p < 0,001$), и они чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ (38,1% против 21,3%, $p = 0,025$), включая гипертоническую болезнь (28,6% против 14,7%, $p = 0,037$) и варикозную болезнь вен нижних конечностей (20,2% против 8,0%, $p = 0,041$). Анемия среди них также была значимо более распространена (42,9% против 24,0%, $p = 0,018$), что объяснимо возможной коморбидностью как ожирения (Saad R.A. et al., 2022), так и маточного кровотечения (Donnez J. et al., 2022). Интересно, что данные, полученные при анализе наследственного анамнеза, не исключают генетическую предрасположенность к этим заболеваниям: у родственников I и II степени родства в группе с АМК и ожирением значимо чаще, чем у нормовесных, встречались болезни органов репродуктивной системы (40,5% против 25,3%, $p = 0,043$), ССЗ (71,4% против 37,3%, $p < 0,001$) и ожирение (60,0% против 10,7%, $p < 0,001$).

Выявлено, что для пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными характерны бо́льшая продолжительность менструаций [6 дней (Q_1 – Q_3 : 5–7) против 5 дней (Q_1 – Q_3 : 5–6), $p = 0,039$] и бо́льший объем менструальной кровопотери (ОМК - 56,0% против 28,0%, $p < 0,001$). Эти женщины использовали больше средств личной гигиены во время менструации [5 (Q_1 – Q_3 : 4–5) против 4 (Q_1 – Q_3 : 3–4,5), $p < 0,001$], применяли средства с более

высокой степенью защиты [6 (Q₁–Q₃: 4–6) против 4 (Q₁–Q₃: 4–5), p < 0,001] и значимо чаще были вынуждены менять их в ночное время (47,6% против 25,3%, p < 0,001).

Следует отметить, что в группе с АМК и ожирением оказались значимо выше доли пациенток с рубцом на матке (25,0% против 12,0%, p = 0,043) и воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе (20,2% против 8,1%, p = 0,041). Это коррелирует с полученными данными о том, что, несмотря на сопоставимость (p > 0,05) частоты беременностей (71,4% и 69,3%) и родов (61,9% и 62,7%), пациентки с ожирением чаще подвергались внутриматочным вмешательствам - хирургическому прерыванию нежелательной (92,9% против 55,0%, p = 0,023) или неразвивающейся (100% против 40,0%, p = 0,045) беременности, у них чаще регистрировались самопроизвольные выкидыши (20,2% против 6,7%, p = 0,02).

В результате проведенного исследования были определены факторы риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические факторы риска рецидивов АМК у женщин с ожирением

Фактор риска	p	ОШ (95% ДИ)
Факт курения	<0,001	2,9 (1,1–7,6)
Ожирение 3 степени	0,004	4,5 (1,6–12,6)
Масса тела	0,014	-
Окружность талии (ОТ)	0,001	-
Окружность бедер (ОБ)	0,002	-
Индекс ОТ/ОБ	0,032	-
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний	0,004	3,9 (1,6–10,0)
Наличие гипертонической болезни	0,016	3,5 (1,3–9,4)
Наличие варикозной болезни вен нижних конечностей	0,028	3,8 (1,2–12,0)
Обильные менструации	0,015	3,2 (1,3–7,9)
Длительность менструации	<0,001	-
Степень защиты гигиенических средств	0,009	-
Наличие ВЗОМТ в анамнезе	0,028	3,8 (1,2–12,0)
Отсутствие родов в анамнезе	0,046	2,5 (1,1–6,3)
Наличие неразвивающейся беременности в анамнезе	0,043	8,4 (1,0–73,5)

На основании полученных данных (Таблица 1) была разработана статистически значимая (p < 0,001) модель прогноза риска рецидивов АМК у женщин с ожирением, в которую вошли 5 полученных предикторов (Модель 1). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^z), \text{ где } z = -13,6 + 1,61X_{\text{КУР}} + 1,75X_{\text{ВЗОМТ}} + 0,82X_{\text{ДМ}} + 0,04X_{\text{ОТ}} + 0,65X_{\text{СЗГС}},$$

где P – вероятность рецидива АМК у женщин с ожирением в долях единиц; X_{КУР} - наличие курения (0 - некурящие; 1 - курящие); X_{ВЗОМТ} - ВЗОМТ в анамнезе (0 - отсутствие; 1 - наличие); X_{ДМ} - длительность менструаций (в днях); X_{ОТ} - окружность талии (см); X_{СЗГС} - степень защиты гигиенических средств (в абс. числах). Пороговое значение функции P (1) в точке cut-off составило 0,43, то есть значения функции $\geq 0,43$ соответствовали прогнозу наличия риска рецидива АМК при ожирении. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 81,6% и 80,4%, диагностическая эффективность – 82,1%.

С целью исследования возможной генетической детерминированности патогенеза АМК у пациенток исследуемой когорты была определена встречаемость полиморфизмов генов, отвечающих за ангиогенез, гипоксию и воспаление. Известно, что носительство полиморфных

вариантов генов эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) и сосудисто-эндотелиального фактора роста - А (*VEGF-A*) может ассоциироваться с патологической активацией неоангиогенеза и выраженной вазодилатацией в эндометрии за счет нарушения работы основных белков, за функцию которых эти гены отвечают. В исследовании Мелкозеровой О.А. и соавт. (2019) было показано, что присутствие аллеля С в промоторе гена $786T>C$ *NOS3* связано с уменьшением активности *eNOS* в тканях. Это приводит к снижению синтеза и высвобождения NO и определяет развитие синдрома эндотелиальной дисфункции. В то же время Kaugusuz I. et al. (2022) утверждают, что полиморфизмы *VEGF* - $2578C>A$ и $-1154G>A$ связаны с риском ОМК.

В настоящем исследовании установлено, что у пациенток с АМК и ожирением полиморфный вариант *TC* гена *eNOS T786C* встречается значительно чаще ($p < 0,05$), в сравнении как с нормовесными с АМК, так и с группой контроля (66,7% против 49,3% и 49,1%). При сравнении встречаемости полиморфных вариантов гена *VEGF-A C2578A* обнаружено, что у женщин с АМК, независимо от ИМТ, по сравнению с контрольной группой значительно чаще встречается гетерозиготный генотип *CA* (46,4% и 52,0% против 22,1%, $p < 0,005$). Выявлено, что, несмотря на отсутствие межгрупповых различий по частоте встречаемости полиморфных вариантов гена *VEGF-A G-634C* ($p > 0,05$), патологический аллель *C* выявляется у пациенток с АМК и ожирением значительно чаще, чем в двух других группах (32,1% против 26,0% и 25,4%, $p < 0,004$).

Кроме того, была установлена взаимосвязь между встречаемостью генотипов гена *eNOS T786C* и *VEGF-A C2578A* и риском рецидивов АМК у женщин с ожирением. Так, частота носительства генотипа *TC* по *eNOS* в группе с рецидивами АМК оказалась в 1,4 раза выше в сравнении с пациентками с первым эпизодом (78,9% против 56,5%; в контроле - 49,1%, $p < 0,04$), что увеличивало шансы рецидивов АМК у этой когорты пациенток в 2,9 раз (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,6). Полученные результаты не противоречат данным Мелкозеровой О.А. и соавт. (2016), которые выявили ассоциацию манифестации АМК пубертатного периода с носительством аллеля *C* по *eNOS T786C*. Аналогичные результаты в настоящем исследовании были получены при сравнительном анализе встречаемости генотипов гена *VEGF-A C2578A*: полиморфный вариант *CA* превалировал в группе с рецидивами АМК (60,6% против 34,8% и 22,1%, $p < 0,03$), а носительство данного гетерозиготного генотипа увеличивало шансы рецидива АМК в 2,9 раз (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,2–7,0).

Как уже упоминалось выше, одним из условий остановки физиологического маточного кровотечения выступает своевременная и контролируемая гипоксия в ткани эндометрия (Critchley H.O.D. et al., 2020). В настоящей работе была определена частота полиморфизма гена *HIF1a C1772T* и исследована его возможная роль в реализации риска рецидивов АМК. В группе женщин с АМК и ожирением генотип *CT* встречался значительно чаще, чем у нормовесных ($p = 0,002$), без отличий от контроля ($p = 1,000$). Это свидетельствует, что носительство данного полиморфизма самостоятельно не увеличивает риск развития АМК, но в сочетании с другими факторами может ему способствовать. Различия по генотипу *CC* также имели место только между группами с АМК. Так, генотип *CC* у пациенток с рецидивами АМК встречался чаще (89,5% против 67,4%, $p = 0,019$), в то время как генотип *CT* - реже (7,9% против 30,4%, $p = 0,014$).

Интересные данные были получены при определении встречаемости в изучаемой когорте полиморфизма гена *IL6 C174G*. Есть мнение, что латентное низкоуровневое воспаление у женщин с ожирением может способствовать формированию избыточного воспаления в эндометрии (Reavey J.J. et al. 2021). Предположения, что генетические механизмы могут полностью объяснять эту связь, не нашли своего подтверждения - частота всех вариантов носительства данного полиморфизма была одинакова в группах с ожирением и нормовесных. При этом в контрольной группе частота генотипа *CC* была достоверно ниже, чем в двух группах

с АМК (соответственно 30,5% против 70,2% и 70,7%, $p < 0,001$), а патологический генотип *AA* встречался значимо чаще (32,2% против 3,6% и 4,0%, $p < 0,001$).

Сравнительный анализ встречаемости полиморфных вариантов гена *ESTR1 G/A* и *PPAR-G G482A* в исследуемой когорте значимых отличий не выявил ($p > 0,05$).

На основании результатов молекулярно-генетического исследования в ходе регрессионного анализа были определены два предиктора риска рецидивов АМК: носительство генотипа *TC* по *eNOS T786C* и носительство генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A*. Используя данные результаты, была разработана вторая прогностическая модель риска рецидивов АМК (Модель 2). Полученная зависимость описывается уравнением бинарной логистической регрессии: $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = -16,8 + 1,9X_{\text{КУР}} + 1,55X_{\text{ВЗОМТ}} + 1,1X_{\text{ДМ}} + 0,04X_{\text{ОТ}} + 0,6X_{\text{СЗГС}} + 0,73X_{\text{ТС}} + 1,73X_{\text{СА}}$, где P – вероятность рецидива АМК у женщин с ожирением (в долях единиц), $X_{\text{КУР}}$ – наличие курения (0 – некурящие; 1 – курящие), $X_{\text{ВЗОМТ}}$ – ВЗОМТ в анамнезе (0 – отсутствие; 1 – наличие), $X_{\text{ДМ}}$ – длительность менструаций (дни), $X_{\text{ОТ}}$ – окружность талии (см), $X_{\text{СЗГС}}$ – степень защиты гигиенических средств (число), $X_{\text{ТС}}$ – носительства генотипа *TC* по *eNOS* (0 – отсутствие; 1 – наличие), $X_{\text{СА}}$ – носительство генотипа *CA* по *VEGF-A* (0 – отсутствие; 1 – наличие).

Установлено, что полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение функции P (2) в точке cut-off составило 0,39, то есть значения функции $\geq 0,39$ соответствовали прогнозу наличия риска рецидива АМК при ожирении. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 86,8% и 80,4%, диагностическая эффективность – 84,5%.

Сравнительный анализ структуры причин АМК на фоне ожирения показал, что лидирующей причиной, как в группе с рецидивами АМК, так и в группе с впервые возникшим эпизодом выступает ГЭ (39,5% и 37,3%, $p = 0,511$). Вместе с тем установлено, что рецидивы АМК при ожирении значимо чаще манифестировали на фоне фазы десквамации (50,0% против 16,0%, $p = 0,002$), в то время как при первом эпизоде АМК в общей структуре причин превалировали полипы эндометрия (2,6% против 26,7%, $p = 0,036$).

Учитывая довольно высокий удельный вес нормальной структуры эндометрия, по результатам патоморфологического исследования, и долю АМК-Е в структуре всех причин АМК у женщин с ожирением, представляло особый интерес уточнение патогенетических особенностей формирования дисфункции эндометрия, обусловленной ожирением, и, как следствие, ее клинических проявлений в виде АМК-Е. Согласно современной парадигме, контроль маточного кровотечения подразумевает интеграцию нескольких механизмов, включающих контролируемую воспалительную реакцию, адекватный ангиогенез и полноценный гипоксический ответ, что влечет за собой физиологическую вазоконстрикцию и обеспечивает гемостаз и своевременную регенерацию эндометрия (Радзинский В.Е. и соавт., 2023). Нарушение одного из них может повлечь за собой дисбаланс других звеньев, что создает предпосылки к соответствующим клиническим проявлениям. Ожирение как инициатор провоспалительной среды в организме в целом, в эндометрии может влиять на все перечисленные механизмы.

В связи с этим научной гипотезой данной работы явилась попытка уточнения патогенетических значимых особенностей неоангиогенеза и гипоксии при АМК и ожирении и определение их вклада в изменение морфофункционального состояния эндометрия.

С целью оценки степени выраженности неоангиогенеза был проведен анализ площади экспрессии эндотелиальных маркеров CD34+ и eNOS. Для подтверждения гипотезы замедления восстановления ткани эндометрия за счет снижения пролиферативного потенциала была оценена площадь экспрессии ARID1a, который с современных позиций рассматривается как

онкосупрессор, участвующий в подавлении прогрессирования онкологических процессов, в том числе и в эндометрии (Reske J.J. et al., 2021).

Маркер eNOS экспрессируется в эндотелии сосудов эндометрия. На Рисунке 2 представлена его экспрессия в биоптатах эндометрия пациенток сравниваемых групп.

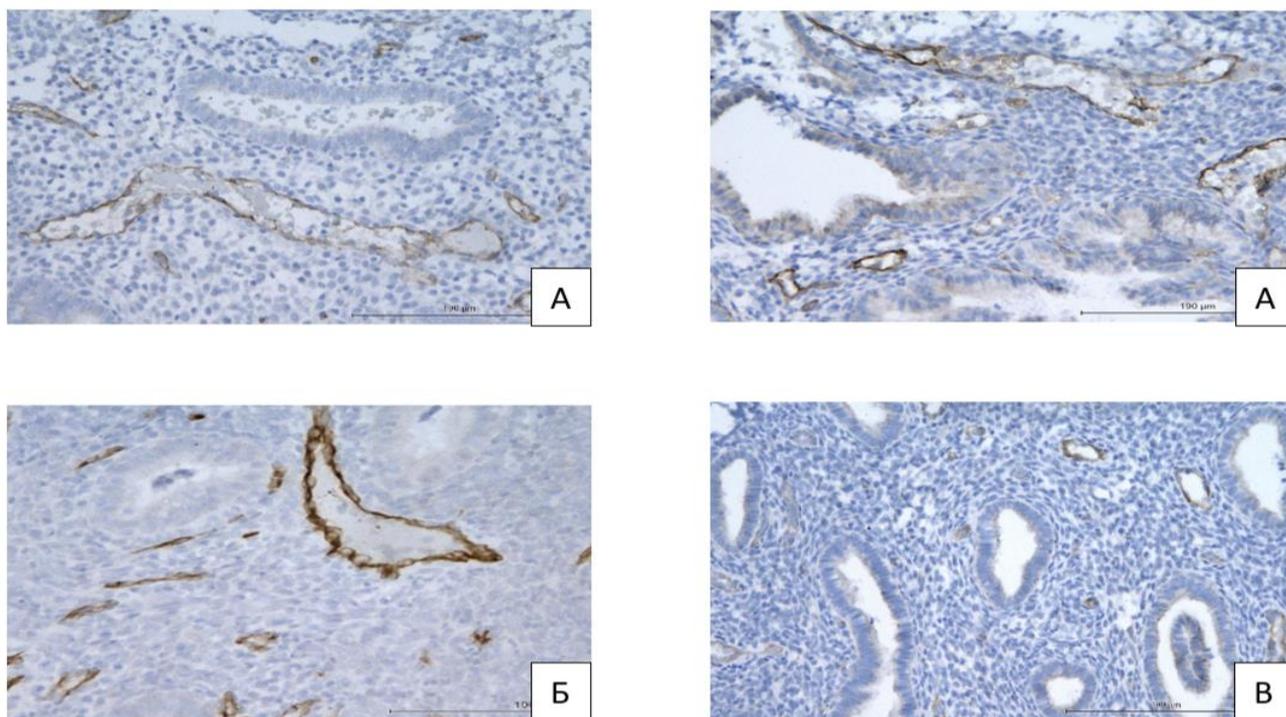


Рисунок 2 - Иммуногистохимическая реакция с антителом к eNOS в эндометрии пациентки с AMK и ожирением (А), пациентки с AMK и нормальным весом (Б), пациентки группы морфологического контроля (В)

Используя ИГХ и морфометрию, в настоящем исследовании удалось подтвердить повышение уровня экспрессии eNOS в строме эндометрия женщин с AMK-Е в сравнении с нормовесными и контрольной группой ($8,7\% \pm 0,6$ против $4,0\% \pm 0,5$ и $1,3\% \pm 0,2$, $p < 0,001$).

На Рисунке 3 представлена экспрессия эндотелиального маркера CD34+ в биоптатах эндометрия женщин сравниваемых групп. Проведенный анализ позволил установить, что площадь его экспрессии в строме эндометрия у пациенток с AMK и ожирением в 1,4 раза выше в сравнении с нормовесными и в 5 раз выше в сравнении с группой морфологического контроля ($2,5\% \pm 0,2$ против $1,8\% \pm 0,2$ и $0,5\% \pm 0,1$, $p < 0,04$).

В современной литературе недостаточно сведений о характере экспрессии данных маркеров в когорте пациенток с AMK-Е и ожирением, однако у женщин с ОМК, которые, возможно, имеют схожий с AMK-Е патогенез, ранее была отмечена повышенная экспрессия CD34+ в эндометрии (Biswas Shivhare S. et al., 2018). В то же время Harmsen M.J. et al. (2019) выявили увеличение экспрессии проангиогенных факторов, включая CD34+, у женщин с аденомиозом, сделав вывод, что активация ангиогенеза способствует хрупкости и увеличению проницаемости сосудов, приводящих, в свою очередь, к AMK, что соотносится с результатами настоящего исследования.

С целью уточнения взаимосвязи патологического неоангиогенеза и нарушения регенерации эндометрия у женщин с AMK-Е и ожирением, в настоящем исследовании впервые была оценена экспрессия транскрипционного фактора ARID1a. Ранее этот фактор ассоциировали только с неудачами имплантации, в доклиническом исследовании было продемонстрировано,

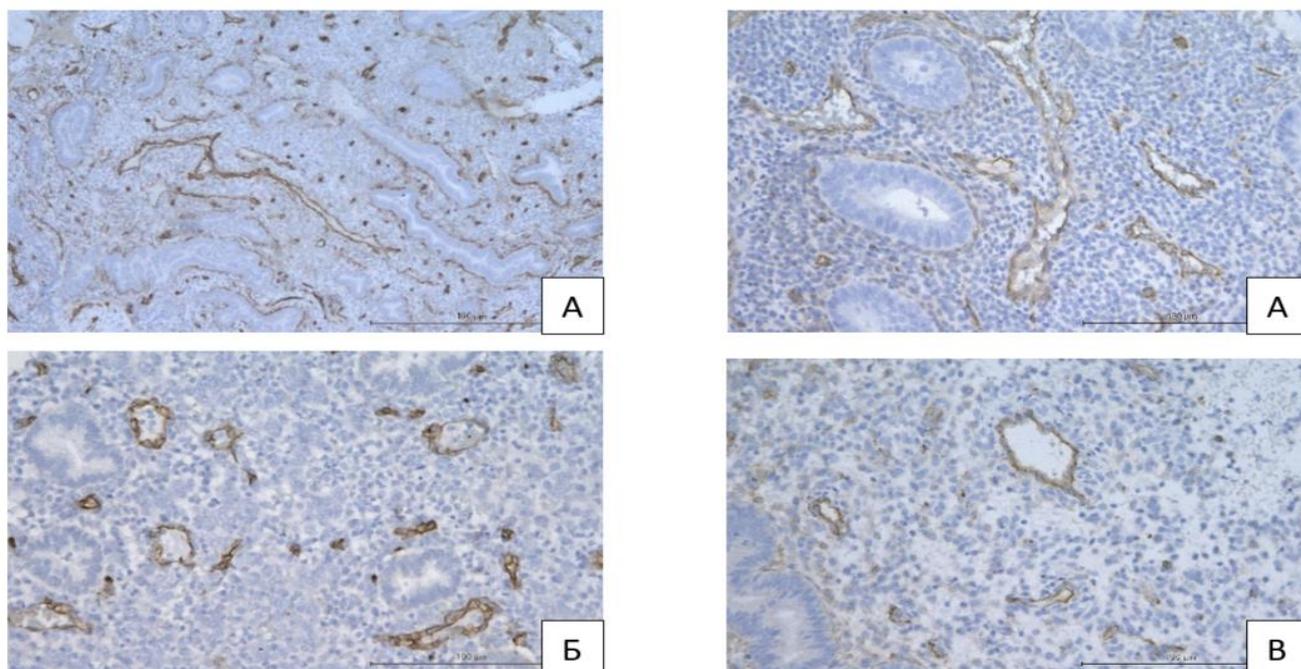


Рисунок 3 - Иммуногистохимическая реакция с антителом к CD34+ в эндометрии пациентки с AMK и ожирением (А), пациентки с AMK и нормальным весом (Б), пациентки группы морфологического контроля (В)

что удаление маточного ARID1a у мышей вызывает бесплодие из-за дефектов имплантации, децидуализации и формирования патологической пролиферации эпителия (Kim T.H. et al., 2015).

Проведенный анализ показал, что экспрессия ARID1a верифицируется в железистом и стромальном компонентах эндометрия и имеет ядерную локализацию (Рисунок 4).

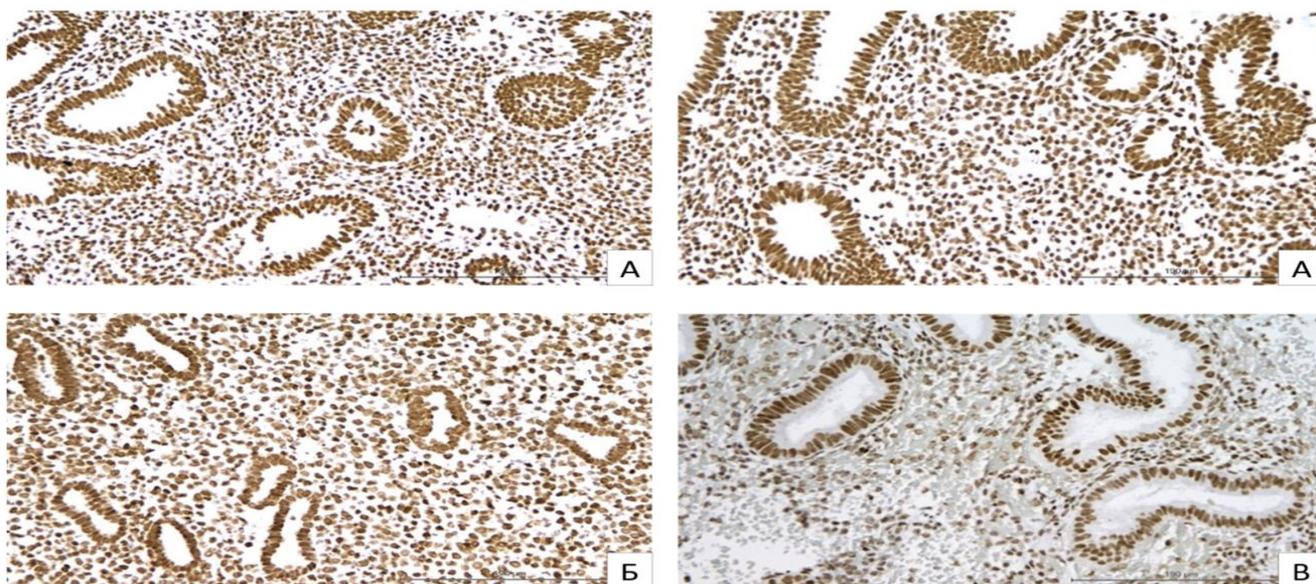


Рисунок 4 - Экспрессия ARID1a в эндометрии пациентки с AMK и ожирением (А), пациентки с AMK и нормальным весом (Б), пациентки группы морфологического контроля (В)

Как видно на Рисунке 4, в эндометрии пациенток с AMK отмечается выраженная экспрессия ARID1a, которая также локализуется в ядрах желез и стромы эндометрия. В контроле имеет место равномерное распределение экспрессии в обеих гистогенетических структурах.

В ходе исследования установлено, что в железах эндометрия у пациенток с АМК-Е и ожирением экспрессия ARID1a была выше в сравнении с нормовесными и морфологическим контролем ($16,9\% \pm 1,1$ против $13,1\% \pm 0,9$ и $12,8\% \pm 0,4$, $p < 0,03$). В стромальном компоненте также было выявлено значимое увеличение его экспрессии в обеих группах с АМК в сравнении с морфологическим контролем ($42,1\% \pm 1,6$ и $42,3\% \pm 2,3$ против $27,3\% \pm 1,5$, $p < 0,001$). Межгрупповых различий при АМК в экспрессии ARID1a обнаружено не было ($p = 0,998$).

С целью определения патогенетической роли маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS и транскрипционного фактора ARID1a в реализации рецидивов АМК у женщин с ожирением был проведен сравнительный анализ экспрессии этих факторов в эндометрии пациенток с ожирением с рецидивами АМК и с первичным эпизодом. Установлено, что в группе с рецидивами АМК в сравнении с первым эпизодом и контрольной группой экспрессия ARID1a значимо выше ($19,2\% \pm 1,1$ против $15,0\% \pm 1,5$ и $12,8\% \pm 0,4$, $p < 0,04$). Кроме того, при значении экспрессии ARID1a в железах $\geq 15,6\%$ риск рецидива АМК при ожирении прогнозировался с чувствительностью 88,9% и специфичностью 81,8% ($p = 0,004$). Вместе с тем анализ площади экспрессии ARID1a в строме эндометрия позволил установить значимо более высокий ее уровень у пациенток с АМК, независимо от ИМТ, в сравнении с группой морфологического контроля ($40,6\% \pm 2,1$ и $43,4\% \pm 2,4$ против $27,3\% \pm 1,5$, $p < 0,001$). Следовательно, выраженную экспрессию данного маркера в железах эндометрия можно считать характерной для АМК-Е у пациенток с ожирением.

В то же время интересные данные были получены при оценке уровня экспрессии CD34+. Последняя в группе с рецидивами АМК оказалась в 1,5 раза выше, чем в группе с впервые возникшим эпизодом и в 6 раз выше, чем в группе морфологического контроля ($3,1\% \pm 0,2$ против $2,0\% \pm 0,1$ и $0,5\% \pm 0,1$, $p < 0,002$). Установлена прогностическая ценность данного маркера: при площади экспрессии $\geq 2,4\%$ прогнозировался риск рецидива АМК при ожирении, с высокой чувствительностью и специфичностью (соответственно 88,9% и 81,8%, $p = 0,002$). Аналогичные результаты были получены при оценки площади экспрессии eNOS в эндометрии пациенток сравниваемых групп, где отмечено ее значимое увеличение при рецидивах АМК в сравнении с однократным эпизодом и морфологическим контролем ($10,8\% \pm 0,76$ против $7,0\% \pm 0,64$ и $1,3\% \pm 0,2$, $p < 0,005$). Прогноз риска рецидивов АМК имел место при наличии площади экспрессии eNOS в эндометрии $\geq 9,65\%$ (чувствительность – 77,8%, специфичность – 90,9%, $p = 0,006$).

На основании результатов ИГХ исследования была разработана Модель 3 для прогноза наличия риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением. Значимыми ИГХ маркерами оказались CD34+ и eNOS. Полученная зависимость описывается уравнением бинарной логистической регрессии (Модель 3): $P = 1 / (1 + e^{-z})$, где $z = -14,744 + 3,1X_{CD34+} + 0,74X_{eNOS}$, где P – значение логистической функции, отражающее риск рецидива АМК; X_{CD34+} – площадь экспрессии эндотелиального маркера CD34+ в эндометрии (в целых числах, %); X_{eNOS} – площадь экспрессии eNOS в строме эндометрия (в целых числах, %). Показано, что полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение функции P (3) в точке cut-off составило 0,45. Значения функции, равные или превышающие это значение, соответствовали прогнозу наличия риска рецидива АМК при ожирении. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 90,0% и 90,9%, диагностическая эффективность – 90,0%.

С целью расширения представлений о патогенезе АМК-Е у женщин с ожирением и возможности реализации рецидивов АМК был выполнен корреляционный анализ, направленный на выявление взаимосвязей между обнаруженными в ходе исследования значимыми ИГХ особенностями ткани эндометрия (Рисунок 5).

В ходе настоящего исследования были обнаружены прямые положительные взаимосвязи между гиперсекрецией CD34+ и eNOS и гиперсекрецией ARID1a в железах. Также установлена

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ARID1a железы – ARID1a строма	-0,457	Умеренная	0,043
ARID1a железы – CD34+ строма	0,684	Заметная	0,001
ARID1a строма – CD34+ строма	-0,322	Умеренная	0,166
ARID1a железы – eNOS строма	0,455	Умеренная	0,044
ARID1a строма – eNOS строма	-0,118	Слабая	0,621
CD34+ строма – eNOS строма	0,452	Умеренная	0,046

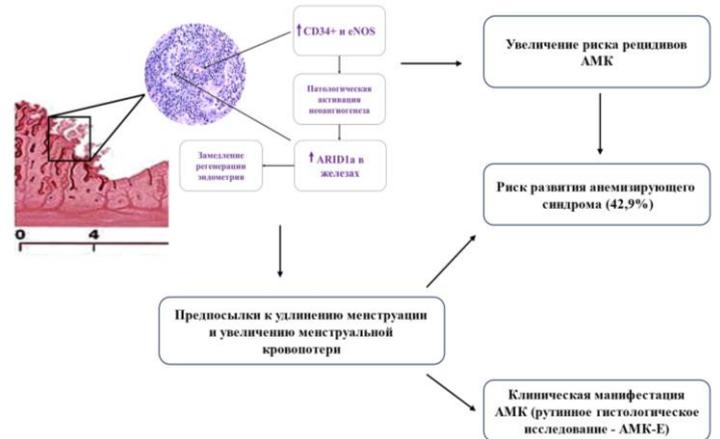


Рисунок 5 – Результаты корреляционного анализа и графическое изображение схемы патогенеза АМК и их рецидивов при ожирении

положительная связь между маркерами ангиогенеза, что объясняет синергизм их действия в реализации АМК-Е. На основании этого был предложен один из патогенетических путей АМК-Е при ожирении. Как видно на Рисунке 5, во главе патогенетической цепи происходящих в эндометрии молекулярно-биологических изменений находятся эндотелиальный фактор CD34+ и eNOS, увеличение экспрессии которых свидетельствует о патологической активации неоангиогенеза (Траль Т.Г. и соавт., 2022). Считается, что усиление ангиогенеза за счет повышения хрупкости и проницаемости сосудов само по себе уже может вызывать АМК (Harmsen M.J. et al., 2019; Middelkoop M.A. et al., 2023). В свою очередь, повышение площади экспрессии ARID1a демонстрирует замедление регенерации и восстановления структуры эндометрия, поскольку известно, что уменьшение его экспрессии способствует активации пролиферативных процессов в ткани эндометрия (Kim T.H. et al., 2015; Reske J.J. et al., 2021).

Следующий этап исследования был посвящен определению роли генетического фактора в реализации АМК-Е. Известно, что носительство полиморфных вариантов гена *eNOS T786C* может приводить к снижению функциональной активности фермента eNOS. В настоящей работе была исследована зависимость площади экспрессии каждого ИГХ маркера от значимо чаще встречающихся полиморфных вариантов генов - *TC* по *eNOS T786C* и *CA* по *VEGF-A C2578A*. В результате проведенного исследования выявлен значимо более высокий уровень экспрессии eNOS в строме эндометрия при носительстве гетерозиготного генотипа *TC* по *eNOS T786C*, который в 1,7 раза выше по сравнению с отсутствием данного варианта полиморфизма ($6,5\% \pm 0,8$ против $3,9\% \pm 0,6$, $p = 0,009$), а также при носительстве генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A*, при котором площадь экспрессии eNOS в эндометрии соответственно была выше в 1,6 раза ($6,8\% \pm 0,9$ против $4,3\% \pm 0,5$, $p = 0,021$). Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной генетической детерминированности механизмов, способствующих развитию АМК. Несмотря на то, что при носительстве вышеперечисленных полиморфизмов отмечался высокий уровень экспрессии eNOS, есть вероятность, что функциональная активность данного белка может быть снижена, что приводит к соответствующим клиническим проявлениям.

Концептуальное осмысление результатов, полученных на всех этапах проведенного исследования, позволило разработать алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, в основу которого легли предложенные технологии прогноза, позволяющие выявить наличие риска рецидивов АМК, как за счет клиничко-

анамнестических и молекулярно-генетических предикторов (Модель 1 и Модель 2), так и за счет ИГХ предикторов (Модель 3). Разработанный алгоритм представлен на Рисунке 6.

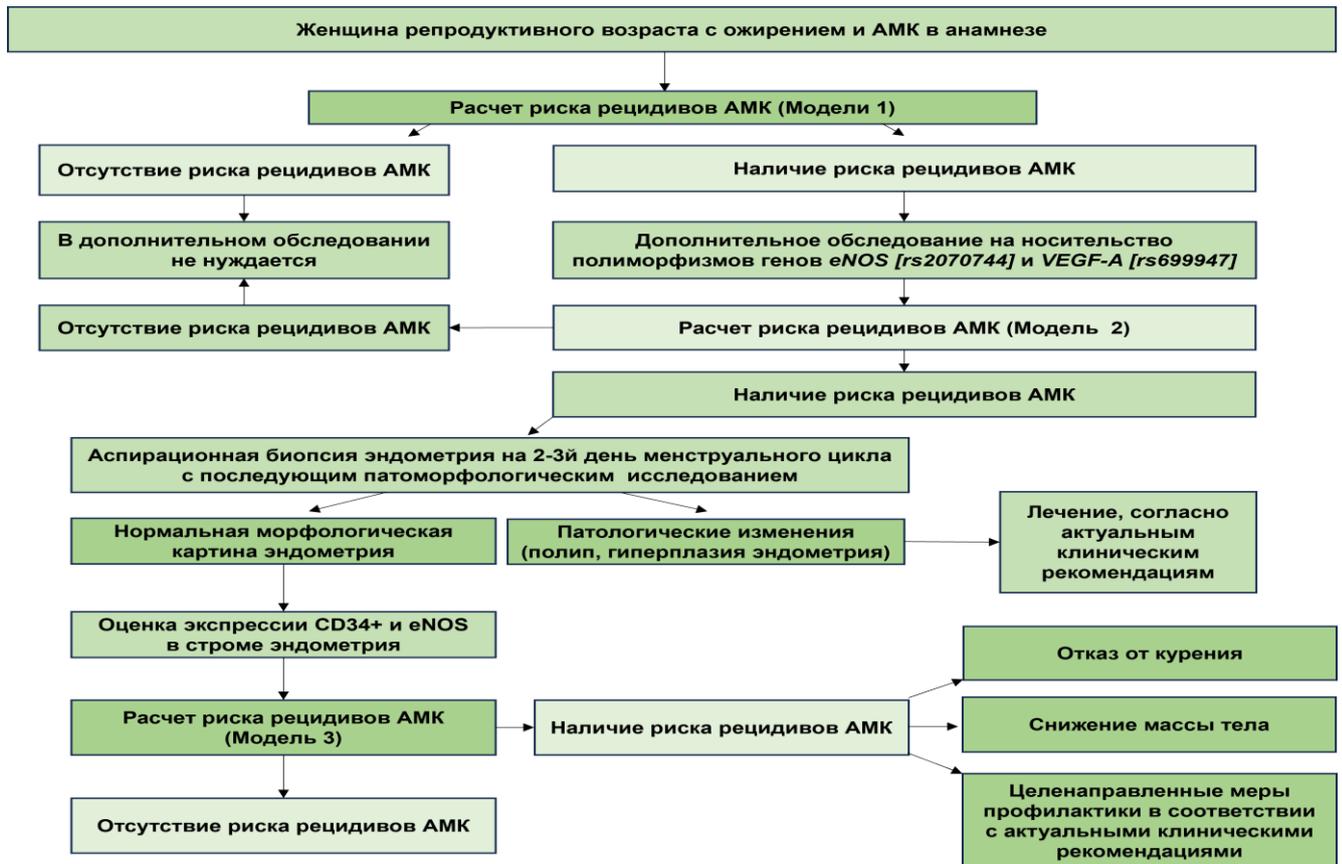


Рисунок 6 – Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с АМК и ожирением

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время АМК остаются заболеванием, широко распространенным среди женщин репродуктивного возраста и представляющим серьезную медико-социальную проблему ввиду существенного негативного влияния на качество жизни пациенток и значительного экономического бремени для системы здравоохранения, связанного с необходимостью госпитализации и коморбидностью больных. Ожирение, достигшее в современном мире масштабов пандемии, играет важную роль в патогенезе АМК, которые в случае рецидивов, даже при отсутствии отклонений при рутинном патоморфологическом исследовании, следует рассматривать как метаболически значимое его осложнение. Разработка технологий прогноза риска рецидивов АМК позволит обосновать и персонализировать тактику ведения пациенток.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В структуре причин АМК у женщин репродуктивного возраста гиперплазия эндометрия составляет 33,7%, дисфункция эндометрия - 25,9%, полип тела матки - 23,3%, «прочие» - 17,1%. Особенность пациенток с ожирением в сравнении с нормовесными ($p < 0,01$) - более высокий удельный вес АМК, обусловленных дисфункцией эндометрия (31,7% против 18,4%) и более низкий - АМК, связанных с аденомиозом (2,8% против 8,1%).

2. Изучаемую когорту формируют женщины преимущественно позднего репродуктивного возраста (в среднем - $35,7 \pm 0,8$ лет, $p = 0,829$). В сравнении с нормовесными

они значимо чаще курят (соответственно 66,7% против 29,3%, $p < 0,001$) и чаще ($p < 0,05$) страдают хроническими экстрагенитальными заболеваниями (43,5% против 25,7%), в том числе анемией (42,9% против 24,0%) и болезнями системы кровообращения (38,1% против 28,3%), включая артериальную гипертензию (28,6% против 14,7%) и варикозную болезнь вен нижних конечностей (20,2% против 8,0%). При идентичной доле рожавших (61,9%, $p = 1,00$) пациентки репродуктивного возраста с АМК и ожирением чаще, чем нормовесные ($p < 0,05$), имеют в анамнезе указания на абдоминальное родоразрешение (25,0% против 12,0%), ВЗОМТ (20,2% против 8,1%), самопроизвольные выкидыши (20,2% против 6,7%), а также прерывание хирургическим методом нежеланной (92,9% против 55,0%) и патологически протекающей беременности (100% против 40,0%). Клинически для них характерны ($p < 0,05$) более обильные (56,0% против 28,0% у нормовесных) и более длительные [6 дней (Q_1-Q_3 : 5–7) против 5 дней (Q_1-Q_3 : 5–6), $p = 0,039$] менструации, они используют гигиенические средства большей степени защиты [6 (Q_1-Q_3 : 4–6) против 4 (Q_1-Q_3 : 4–5)] и чаще вынуждены менять их в ночное время (47,6% против 25,3%).

3. Клинико-анамнестическими факторами риска рецидивов АМК у женщин репродуктивного возраста с ожирением следует считать: неразвивающуюся беременность (ОШ=8,4; 95% ДИ: 1,0–73,5) и ВЗОМТ в анамнезе (ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,2–12,0), обильные менструации (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,3–7,9), использование гигиенических средств со степенью защиты ≥ 6 (чувствительность – 63,2%, специфичность – 58,7%) и отсутствие родов (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,1–6,3), а также ИМТ ≥ 40 кг/м² (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,6–12,6), болезни системы кровообращения (ОШ=3,9; 95% ДИ: 1,6–10,0), варикозное расширение вен нижних конечностей (ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,2–12), артериальную гипертензию (ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,3–9,4) и курение (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,6).

4. В когорте пациенток с АМК и ожирением значимо чаще, чем у нормовесных ($p < 0,05$), встречается носительство гетерозиготного генотипа *TC* по полиморфному локусу *eNOS T786C* (66,7% против 49,3%) и гетерозиготного генотипа *CT* по полиморфному локусу *HIF1a C1772T* (20,2% против 6,7%), что позволяет предположить участие в патогенезе АМК генетических детерминант дефекта гипоксического ответа. Значимо более высокая ($p < 0,01$) частота встречаемости среди пациенток с АМК и ожирением гетерозиготных генотипов по полиморфным локусам *VEGF-A G-634C* (*GC* - 47,6%; *CC* - 8,3%), *IL6 C174G* (*CG* - 26,2%; *GG* - 3,6%); *ESR1* (*GA* - 26,2%; *AA* - 5,9%) и *PPAR-G G482A* (*GA* - 36,9%; *AA* - 17,9%) свидетельствует о генетической детерминированности нарушений контроля за воспалением и патологической активации неоангиогенеза в ткани эндометрия.

5. Достоверными ($p < 0,05$) отличиями экспрессии маркеров ангиогенеза и пролиферации в эндометрии пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными являются: более высокая экспрессия ARID1a в железах ($16,9 \pm 1,1\%$; 95% ДИ: 14,7–19,1 против $13,1 \pm 0,9\%$; 95% ДИ: 11,2–15; морфологический контроль - $12,8\% \pm 0,4\%$; 95% ДИ: 11,8 - 13,8), а также более высокая экспрессия в строме CD34+ ($2,5 \pm 0,2\%$; 95% ДИ: 2,1–2,8 против $1,8 \pm 0,2\%$; 95% ДИ: 1,5–2,2; контроль - $0,5 \pm 0,1\%$; 95% ДИ: 0,4–0,6) и eNOS ($8,7 \pm 0,6\%$; 95% ДИ: 7,3–10,0 против $4,0 \pm 0,5\%$; 95% ДИ: 3,0–5,0; контроль - $1,3 \pm 0,2\%$; 95% ДИ: 0,9–1,7).

6. Достоверными отличиями ($p < 0,05$) экспрессии маркеров ангиогенеза и пролиферации в эндометрии пациенток репродуктивного возраста с ожирением при рецидивах АМК в сравнении с первым эпизодом следует считать: повышение экспрессии ARID1a в железах ($19,2 \pm 1,1\%$; 95% ДИ: 16,6–21,7 против $15,0 \pm 1,1\%$; 95% ДИ: 16,6–21,7) и CD34+ в строме (соответственно $3,1 \pm 0,2\%$; 95% ДИ: 2,6–3,6 против $2,0 \pm 0,1\%$; 95% ДИ: 1,8–2,3), а также более высокую стромальную экспрессию eNOS ($10,8 \pm 0,76\%$; 95% ДИ: 9,0–12,5 против $7,0 \pm 0,64\%$;

95% ДИ: 5,6–8,4), что свидетельствует о патологической активации неоангиогенеза и замедлении процессов пролиферации у женщин с рецидивами АМК на фоне ожирения.

7. Для пациенток изучаемой когорты характерна значимая ($p < 0,05$) корреляционная взаимосвязь между уровнями экспрессии в эндометрии следующих иммуногистохимических маркеров: ARID1a в железах и CD34+ в строме ($r=0,684$); ARID1a в железах и eNOS в строме ($r=0,455$); CD34+ и eNOS в строме ($r=0,452$).

8. У пациенток с АМК и ожирением имеет место значимая взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов генов *eNOS T786C* и *VEGF-A C2578A* и площадью экспрессии *eNOS* в эндометрии. Носительство гетерозиготного генотипа по *eNOS T786C* ассоциируется с увеличением площади экспрессии eNOS в эндометрии в 1,7 раза ($6,5 \pm 0,8$; 95% ДИ: 4,9–8,2; отсутствие носительства - $3,9 \pm 0,6\%$; 95% ДИ: 2,8–5,1, $p = 0,009$), носительство генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A* – с увеличением в 1,6 раза ($6,8 \pm 0,9\%$; 95% ДИ: 4,9–8,8 против $4,3 \pm 0,5\%$; 95% ДИ: 3,1–5,4; $p = 0,021$). Это подтверждает генетическую детерминированность дефекта гипоксического ответа и патологической активации неоангиогенеза в эндометрии при АМК и ожирении.

9. Предикторами риска рецидива АМК в репродуктивном возрасте при ожирении следует считать: наличие в анамнезе ВЗОМТ (ОШ=5,7; 95% ДИ: 1,3–26,4), курение (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,4–18,2), длительность менструации ≥ 6 дней (ОШ=2,3; 95% ДИ: 1,4–3,7), степень защиты используемых гигиенических средств ≥ 6 (ОШ=1,9; 95% ДИ: 1,1–3,4), окружность талии $\geq 102,5$ см (ОШ=1,04; 95% ДИ: 1,01–1,07), носительство гетерозиготного генотипа *TC* по *eNOS T786C* (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,1–7,6) и гетерозиготного генотипа *CA* по *VEGF-A C2578A* (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,2–7,0), а также площадь экспрессии в строме эндометрия CD34+ выше 2,4% (ОШ=6,5; 95% ДИ: 1,6–28,4) и eNOS выше 9,65% (ОШ=2,1; 95% ДИ: 1,1–4,4).

10. Разработанные математические модели позволяют результативно прогнозировать риск рецидивов АМК у пациенток с ожирением в репродуктивном возрасте: Модель 1 – на основе клиничко-анамнестических предикторов (чувствительность - 81,6%, специфичность - 80,4%, диагностическая эффективность - 82,1%), Модель 2 – с использованием клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических предикторов (чувствительность - 86,8%, специфичность - 80,4%, диагностическая эффективность - 84,5%), Модель 3 – на основе иммуногистохимических предикторов (чувствительность - 90,0%, специфичность - 90,9%, диагностическая эффективность – 90,0%).

11. Алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением должен быть основан на их стратификации в зависимости от риска рецидивов (Модели 1, 2). Женщинам с наличием риска необходимы дополнительное обследование для оценки состояния эндометрия (анализ биоптата, взятого в момент кровотечения, с исследованием экспрессии CD34+ и eNOS в строме эндометрия, Модель 3), а также целенаправленная терапевтическая модификация образа жизни.

Полученные результаты позволили сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с АМК и ожирением должна быть нацелена на минимизацию риска рецидивов. Для выделения контингента риска рецидивов АМК целесообразно использовать предложенные математические модели прогноза на основе клиничко-анамнестических предикторов (Модель 1) либо на основе клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических предикторов (Модель 2), в зависимости от оснащенности и возможностей лечебно-профилактического учреждения.

2. При наличии риска рецидива АМК у пациентки с ожирением необходима углубленная оценка морфофункционального состояния эндометрия. Для этого на 2-3й день менструального цикла следует выполнить пайпель-биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием. При обнаружении нормальной структуры эндометрия в результате рутинного гистологического исследования целесообразно произвести оценку площади экспрессии в строме ИГХ маркеров, имеющих прогностическую ценность (CD34+ и eNOS, Модель 3).

3. Пациенткам с АМК и ожирением в рамках терапевтической модификации образа жизни следует настоятельно рекомендовать отказ от курения, а также снижение массы тела, под контролем врача-диетолога и/или эндокринолога в рамках актуальных клинических рекомендаций. Для мониторинга риска рецидивов в динамике могут быть использованы Модели 1 или 2.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации являются исследования, направленные на углубление существующих представлений о клинко-иммуногистохимических особенностях эндометрия у женщин с АМК при ожирении в различные периоды жизни, с расширением спектра исследуемых маркеров, а также определением их динамики на фоне снижения массы тела.

Весьма перспективными следует считать исследования, направленные на выявление генетических и ИГХ детерминант патогенеза АМК различной этиологии, прежде всего на фоне аденомиоза (АМК-А) и не относящихся ни к какой из категорий (АМК-Н).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гиперплазия эндометрия - от патогенеза к эффективной терапии / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9. – № 3(33). – С. 21-28. **(перечень РУДН)**

2. Генетические маркеры ожирения и связанных с ним репродуктивных осложнений: современное состояние проблемы / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9. – № 3(33). – С. 48-55. **(перечень РУДН)**

3. Гормонозависимые заболевания женской репродуктивной системы в эпоху COVID-19: quo vadis? / М.Б. Хамошина, И.С. Журавлева, Ю.С. Артеменко, Е.М. Дмитриева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9. – № 3(33). – С. 35-42. **(перечень РУДН)**

4. Динамика структуры причин госпитализации в нековидный гинекологический стационар дои в период пандемии COVID-19 / М.Б. Хамошина, О.А. Демина, А. Исмаилова, [и соавт.] // Оттовские чтения: тезисы III Общеросс. научно-практич. конференции для акушеров-гинекологов. – Издательство журнала StatusPraesens. – 2021. – С. 32-33.

5. Хронические аномальные маточные кровотечения на фоне субкомпенсации углеводного обмена у пациентки с сахарным диабетом и ожирением: описание клинического случая / М.Б. Хамошина, О.А. Демина, Ю.С. Артеменко, Н.В. Петренко // IX (XXVIII) Национальный диабетологич. конгресс с междунар. участием: (сб. тезисов). – Москва. – 2022. – С. 199.

6. Особенности морфологии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, О.А. Демина, Н.В. Петренко // Оттовские чтения: тезисы IV Общеросс. научно-практич.

конференции акушеров-гинекологов. Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 5-6.

7. Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, В.А. Рябова, З.В. Зюкина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 5. – С. 32-39. **(МЦБ)**

8. Патоморфологические особенности эндометрия при аномальных маточных кровотечениях у пациенток репродуктивного возраста с ожирением / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, О.А. Демина, Н.В. Петренко // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 36-41. **(перечень РУДН)**

9. Недостаточность витамина D и ω -3 жирных кислот при пролиферативных гинекологических заболеваниях: взгляд на проблему / М.Б. Хамошина, Е.М. Дмитриева, И.С. Журавлева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 91-98. **(перечень РУДН)**

10. Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С.11-15. **(перечень РУДН)**

11. Аномальные маточные кровотечения у пациенток с ожирением и полиморфизм генов *eNOS*, *VEGF-A* и *HIF-1A* / М.Б. Хамошина, Ю.С. Артеменко, М.М. Азова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 5-11. **(перечень РУДН)**

12. Предикторы рецидивирующего течения эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 9. – С. 16-20. **(МЦБ)**

13. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия без атипии: как не попасть в порочный круг? / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 9. – С. 21-30. **(МЦБ)**

14. Артеменко, Ю.С. Патогенез АМК, обусловленных эндометриальной дисфункцией, у пациенток репродуктивного возраста с ожирением / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина // Отговские чтения: тезисы IV Общеросс. научно-практич. конф. акушеров-гинекологов. Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2023 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. – С. 30-31.

15. Аномальные маточные кровотечения и ожирение: современная парадигма / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Р. Оразов [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 6. – С. 54-64. **(МЦБ)**

16. Metabesity - патогенетические основы и возможности предикции / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25. – № 4. – С. 416-423. **(МЦБ)**

17. Гистероскопическая картина рецидивирующей эндометриальной гиперплазии без атипии у женщин репродуктивного возраста / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12. – Спецвыпуск. – С. 55-58. **(перечень РУДН)**

18. Роль ангиогенного фактора в развитии эндометриальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и ожирением / М.Б. Хамошина, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Ю.С. Артеменко // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5. – № 3. – С. 47-53. **(МЦБ)**

19. Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm / М.В. Khamoshina, Y.S. Artemenko, A.A. Bayramova [et. al.] // RUDN Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 26. – №4. – P. 382-395. **(МЦБ)**

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Артеменко Юлия Сергеевна
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено проблематике прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений (АМК) при ожирении у пациенток репродуктивного возраста. Получены новые данные, расширяющие представления о патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов за счет хронического воспаления и гипоксии. Определены основные звенья патогенеза дисфункции эндометрия при ожирении (АМК-Е): патологическая активация неоангиогенеза, дефект гипоксического ответа, замедление регенерации ткани эндометрия. Получены приоритетные данные о взаимосвязи носительства полиморфных вариантов генов *eNOS T786C [rs2070744]* и *VEGF C2578A [rs699947]* и реализации риска рецидивов АМК у женщин репродуктивного возраста с ожирением. Углублены существующие представления о патоморфологических и иммуногистохимических особенностях эндометрия у женщин с АМК и ожирением. Впервые исследована экспрессия обогащенного АТ интерактивного домен-содержащего белка 1А (ARID1a), а также маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS в эндометрии женщин с АМК-Е и ожирением и нормовесных, определена роль ангиогенного фактора в патогенезе АМК-Е. Установлены предикторы риска и разработаны математические модели прогноза риска рецидивов АМК при ожирении с учетом персональных клинико-anamнестических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических параметров. Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, основанная на стратификации женщин по наличию риска рецидивов с использованием прогностических моделей.

PREDICTION AND PREVENTION OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING OF OBESITY IN THE REPRODUCTIVE AGE

Artemenko Yulia Sergeevna
(RUSSIA)

The dissertation research is devoted to the problems of predicting and prevention abnormal uterine bleeding (AUB) in obesity in patients of reproductive age. New data have been obtained that expand the understanding of the pathogenetic role of obesity in the development of AUB and their recurrence due to chronic inflammation and hypoxia. The main links in the pathogenesis of endometrial dysfunction in obesity (AUB-E) have been identified: pathological activation of neoangiogenesis, a defect in the hypoxic response, and a slowdown in the regeneration of endometrial tissue. Priority data were obtained on the relationship between the carriage of polymorphic variants of the *eNOS T786C [rs2070744]* and *VEGF C2578A [rs699947]* genes and the realization of the risk of recurrence of AUB in women of reproductive age with obesity. The existing understanding of the pathomorphological and immunohistochemical features of the endometrium in women with AUB and obesity has been deepened. The expression of AT-enriched interactive domain-containing protein 1A (ARID1a), as well as markers of CD34+ and eNOS angiogenesis in the endometrium of women with AUB-E and obesity and normal weight, was studied for the first time, and the role of angiogenic factor in the pathogenesis of AUB-E was determined. Risk predictors have been established and mathematical models have been developed for predicting the risk of recurrence of AUB in obesity, considering personal clinical anamnestic, molecular genetics and immunohistochemical parameters. A personalized modification of the routine algorithm for the management of patients with obesity and a history of AUB, based on the stratification of women according to the risk of recurrence using prognostic models, is proposed for practical healthcare.