15. Плющева Т.В. К патогенезу пятен Вишневого при смерти от переохлаждения / Т.В. Плющева, В.И. Алисиевич // Судебно-медицинская экспертиза. – 2000. – Т. 43, № 1. – С. 11-14.
16. Самбутов Л.А. Влияние искусственной гипотермии организма на кардио- и гемодинамику / Л.А. Самбутов, Л.Б. Новодержкина, А.Н. Лехман, Л.И. Юновидова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1980. – Т. 90, № 7. – С. 12-14.
17. Степанян Ю.С. Структурные основы процессов адаптации при гипотермии / Ю.С. Степанян // Проблемы экспертизы в медицине. – 2009. – № 2-3. – С. 24-25.
18. Филиппенкова Е.И. Микроморфологические изменения в миокарде при воздействии на организм низкой температуры / Е.И. Филиппенкова, Н.Г. Голенкова, С.А. Глазков [и др.] // Вопросы судебной медицины, медицинского права и биоэтики: сборник трудов посвященный 90-летию КСМ СГМУ / под ред. А.П. Ардашкина, В.В. Сергеева. – Самара: Офорт, 2011. – С. 40-44.
19. Чудаков А.Ю. Механизмы повреждающего действия общего переохлаждения на организм человека и судебно-медицинская оценка признаков смерти от холода: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.24 / Чудаков Александр Юрьевич. – СПб., 2000. – 41 с.
20. Шигеев В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова. – М., 2004. – 184 с.
21. Aliukhin Iu.S. The functional activity, energetics and survival of the heart under hypothermia / Iu.S. Aliukhin // UspFiziolNauk. – 1998. – Vol.29. – №3. – P. 66-78.
22. Danzl, D.F. Accidental hypothermia / D.F. Danzl, R.S. Pozos // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1756-60.
23. Hirvonen J. Necropsy findings in fatal hypothermia cases / J. Hirvonen // Forensic Sci. – 1976. – Vol. 1, № 2. – P. 155-64.
24. Hirvonen J. Increased urinary concentration of catecholamines in hypothermia deaths / J. Hirvonen, P. Huttunen // J. Forens. Sci. – 1982. – Vol. 21. – P. 264-71.
25. Tveita T. Experimental hypothermia: effects of core cooling and rewarming on hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in dogs / T. Tveita, E. Mortensen, O. Hevrøy, H. Refsum, K. Ytrehus // AnesthAnalg. - 1994. – Vol. 79. – №2. – P. 212-218.

**Мамедова А.Э., Гелашвили А.З., Ильина О.В., Азадова Г.Я., Леваков С.А.,
Шешукова Н.А., Лучин И.А.**

Биомаркёры эндометриоза: что мы знаем о них сегодня?

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/sr-10-04-2021-05

Аннотация

В настоящее время эндометриоз поражает около 10% женщин репродуктивного возраста во всём мире. Женщины страдают такими симптомами, как болезненные месячные (дисменорея), хроническая тазовая боль, боль при половом акте (диспареуния) и бесплодие. Он определяется как наличие ткани эндометрия вне полости матки. Диагноз эндометриоза ставится исключительно хирургическим путем, поскольку не существует устойчивых биомаркеров для диагностики заболевания. Лекарства от эндометриоза не существует, и лечение направлено только на симптомы, а не на механизмы, лежащие в основе заболевания. Литература за последние годы расширила наши знания, касающиеся поисков биомаркеров эндометриоза, иммунной дисрегуляции и трансформации эндометриоза в рак яичников. В этом обзоре мы рассматриваем вышеупомянутые темы с целью предоставить читателю обзор и соответствующие ссылки для дальнейшего изучения, чтобы подчеркнуть прогресс, достигнутый в исследованиях эндометриоза, и в заключение остановиться на областях исследований эндометриоза, которые сегодня наиболее актуальны.

Ключевые слова: эндометриоз, биомаркёры эндометриоза, металлопротеиназы, ki-67, эндометриоз-ассоциированный рак яичника.

Abstract

Endometriosis currently affects about 10% of women of reproductive age worldwide. Women suffer from symptoms such as painful periods (dysmenorrhea), chronic pelvic pain,

pain during intercourse (dyspareunia), and infertility. It is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. The diagnosis of endometriosis is made exclusively by surgery, as there are no stable biomarkers for diagnosing the disease. There is no cure for endometriosis, and treatment is focused only on the symptoms, not the underlying mechanisms. The literature in recent years has expanded our knowledge regarding the search for endometriosis biomarkers, immune dysregulation, and the transformation of endometriosis into ovarian cancer. In this review, we address the aforementioned topics in order to provide the reader with an overview and relevant links for further study, to highlight the progress made in endometriosis research, and to conclude by highlighting the areas of endometriosis research that are most relevant today.

Keywords: endometriosis, biomarkers of endometriosis, metalloproteinases, ki-67, endometriosis-associated ovarian cancer.

Эндометриоз - распространенное хроническое доброкачественное эстроген-зависимое гинекологическое заболевание, которое наблюдается у женщин репродуктивного возраста в 1 – 10% случаях, а так же в 35 -50% случаях у женщин с бесплодием и тазовой болью [1]. Характеризуется наличием эндометриальных желез и стромы вне полости матки. Ткань эндометрия чаще всего обнаруживается в области таза, где она может быть ограничена поверхностной брюшиной, или проникать в стенки мочевого пузыря, мочеточников, кишечника, выстилать пузырно-маточное и прямокишечно-маточное углубление. Среди множества теорий развития данного заболевания, в настоящее время все большую поддержку в развитии потегенеза эндометриоза получает теория ретроградного оттока клеток эндометрия в полость брюшины [2]. Поскольку у многих женщин бывает ретроградная менструация, предполагается, что эндометриоз развивается как следствие нарушения баланса между количеством менструальной крови и пропускной способностью системы «клиренса» в перитонеальной среде [3].

Золотым стандартом определения степени эндометриоза в соответствии с классификацией Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) является лапароскопия [4]. Однако данная процедура является инвазивной, что включает в себя определённое количество рисков, поэтому в наши дни продолжается активное изучение эндометриоза; его распространённость и наличие маркеров к нему. Существует мнение, что из-за отсутствия специфических диагностических малоинвазивных маркеров, диагностика эндометриоза в среднем затягивается до 7 лет [5].

На данный момент не существует какого-либо клинического маркера, как единичного, так и в комбинации, который бы обеспечил адекватную чувствительность и специфичность для постановки диагноза. В данной работе рассматриваются исследования в области обнаружения маркеров эндометриоза.

В недавних исследованиях от 2020 года группой ученых из Англии, Ирана, Северной Кореи [5-9] проводилось изучение уровня циркулирующих микроРНК (миРНК) для диагностики эндометриоза. МиРНК представляют собой одноцепочечные молекулы РНК, 21–25 нуклеотидов в длину, которые действуют как посттранскрипционные сайленсеры экспрессии генов путем деградации их целевых РНК. Ученые предполагают, что ценность миРНК, идентифицированных как кандидаты в маркеры эндометриоза, повышается за счет доказательств их участия в регуляции путей, которые считаются важными в патофизиологии эндометриоза и, таким образом, открывают новые потенциальные терапевтические мишени [5].

МиРНК обнаруживаются в жидкостях организма (в т. ч. крови), содержатся в экзосомах, а так же связаны с белковыми комплексами, что делает их более стабильными, чем циркулирующие гормоны или цитокины, поэтому считается, что они

являются лучшими кандидатами в маркеры заболевания. Одна миРНК может быть нацелена на несколько генов, а один ген может быть нацелен на разные миРНК [6-9].

В своём исследовании Elahе Papari et al. [5] было использовано секвенирование нового поколения (NGS) miRseq в предварительном исследовании образцов плазмы, собранных во время ранней секреторной фазы, следующим образом:

1. женщины ($n = 5$) с эндометриозом I – II стадии;
2. женщины ($n = 5$) с эндометриозом III – IV стадии;
3. женщины без эндометриоза (контроль; $n = 5$);
4. женщины без эндометриоза, но с другими патологиями эндометрия (например, аденомиозом, миомами и лейомиомами; $n = 5$)

В результате предварительного исследования ученые установили, что плазменный уровень 28 новых миРНК и 41 миРНК дифференциально выражены у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Результаты NGS были подтверждены с помощью количественной ПЦР у 45 женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом.

Далее было принято решение продолжить исследование для расширения оценки миРНК, идентифицированных в предварительном скрининге на предмет кандидатов в маркеры эндометриоза [5]. Для этого предварительное исследование NGS (NextSeq50, v2) было проведено с использованием образцов плазмы, собранной на ранней секреторной фазе менструального цикла у женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом ($n \geq 10$) и контрольной группы женщин без эндометриоза ($n \geq 10$). Результаты NGS были подтверждены с помощью количественной ПЦР в выборке образцов плазмы от женщин с хирургически подтвержденным эндометриозом ($n \geq 30$) и контрольной группы женщин без эндометриоза ($n \geq 15$) [3]. Таким образом, образцы на исследование миРНК в текущем исследовании состояли из 20 миРНК, идентифицированных в предварительном исследовании, и нескольких миРНК, идентифицированных в ходе текущих исследований миРНК при эндометриозе. Эталонные миРНК со стабильными и эквивалентными уровнями в плазме у женщин с эндометриозом и контрольных женщин были использованы для стандартизации результатов циркулирующей миРНК в плазме, в которых было исключено искажение результатов по причине гемолиза. Уровни в плазме восьми миРНК из 24 протестированных миРНК значительно различались у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольными женщинами. MiR-199a-3p, miR-143-3p, miR-340-5p, let-7b-5p, miR-21-5p, miR-17-5p, miR-20a5p и miR-103a-3p были значительно ниже у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами контрольной группы. Чувствительность и специфичность для отдельных миРНК варьировались от 0,36 до 1,00 и от 0,43 до 1,00 соответственно. В ходе исследования были отобраны 2 миРНК (hsa-miR-148b-3p и hsa-miR-30e-5p), которые могут быть использованы в качестве внутренних эталонных миРНК. Было обнаружено, что уровни трех миРНК в плазме (hsa-miR-21-5p, hsa-miR-143-3p и hsa-miR-199a-3p) были значительно ниже у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Однако, циркулирующие уровни были выше в исследовании NGS, проводимом ранее. Авторы утверждают, что это произошло потому, что при предыдущем исследовании NGS анализ проводился на объединенных образцах плазмы от женщин с эндометриозом и контрольной группы в ранней секреторной фазе менструального цикла, а в последующем использовались отдельные образцы плазмы независимо от фазы менструального цикла [5].

Исследователи из Японии Michio Kitajima, Kanako Matsumoto et al. рассматривают роль антимюллерового гормона (АМГ) в развитии эндометриоза. Было проведено исследование уровня АМГ в перитонеальных жидкостях (ПЖ) у женщин с эндометриозом и без него [10]. Перитонеальная жидкость была собрана во время лапароскопии у 90 женщин с диагнозом эндометриоз (стадия III rASRM, $n = 30$; стадия IV, $n = 60$), и 32 женщин без эндометриоза (служили контролем). Перед операцией

также были собраны парные образцы сыворотки. АМГ в ПЖ и сыворотке были измерены с помощью системы ELISA. Уровни АМГ сравнивали в зависимости от наличия эндометриоза. Экспрессию AMHR2 в перитонеальных эндометриоидных поражениях, полученных во время лапароскопии, исследовали с помощью иммуногистохимии.

Перитонеальную жидкость исследуют потому, что она может содержать ряд воспалительных цитокинов и хемокинов, которые участвуют в росте и прогрессировании эндометриоидных поражений [11]. Эти макромолекулы происходят из эктопических железистых клеток эндометрия, стромальных клеток, окружающих сосудистых клеток и инфильтрированных макрофагов. В то же время вырабатываются ингибиторы этих стимуляторов. Соответственно, образуется резервуар и баланс между стимуляторами и ингибиторами в перитонеальной жидкости может влиять на способность роста эндометриоидных поражений. Поэтому была предложена теория, что различные уровни АМГ в перитонеальной жидкости могут влиять на рост и прогрессирование перитонеального эндометриоза [10].

Исследование Michio Kitajima, Kanako Matsumoto et al. показало значительную линейную корреляцию между АМГ в перитонеальных жидкостях и в сыворотке крови как у женщин с эндометриозом, так и у женщин контрольной группы без заболевания [10]. В исследовании не было выявлено значительной разницы в уровнях АМГ в сыворотке в зависимости от наличия эндометриоза. Но когда мы сравниваем АМГ в перитонеальной жидкости в соответствии с наличием эндометриоза, обнаруживается значительно более низкий АМГ в перитонеальной жидкости у женщин с распространенным эндометриозом по сравнению с таковыми у женщин контрольной группы. Эти результаты могут указывать на то, что на АМГ в перитонеальной жидкости может влиять присутствие эндометриоза. Хотя причина специфического изменения уровня АМГ в перитонеальной жидкости не ясна, более низкий уровень АМГ в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом может быть связан с патофизиологией эндометриоза. Если АМГ действует как ингибитор ткани, происходящей из мюллерова протока, более низкие уровни АМГ в перитонеальной жидкости можно объяснить как предполагаемую среду, способствующую росту при болезни [10]. Следует отметить, что концентрация АМГ в перитонеальной жидкости коррелирует с возрастом и уровнем АМГ в сыворотке крови. Уровни АМГ в перитонеальной жидкости могут различаться в зависимости от наличия эндометриоза яичников, который снижает продукцию АМГ из клеток гранулезы яичника. Эндометриоз брюшины экспрессирует АМГ R2 (AMH receptor type2), специфический рецептор АМГ, который может указывать на функциональную роль АМГ в поддержании роста этих поражений [10].

Так же проводятся исследования, которые указывают на возможную роль матричных металлопротеиназ (ММП) в патогенезе эндометриоза. Elahe Papari, M.Sc. Mehrdad Noruzinia et al. предложена гипотеза, что повышенная экспрессия активности ММП в эктопическом и эндометриальном эндометрии у пациентов с эндометриозом может коррелировать с наличием эндометриоидных поражений [3]. Целью исследования являлась оценка уровня экспрессии MMP-2 и MMP-9 в эктопическом эндометрии женщин с видимыми эндометриоидными поражениями и эндометриальным эндометрием у пациентов без признаков эндометриоза. Обследовано 43 пациента, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 31 пациентки с эндометриозом брюшины/яичников, перенесшие лапароскопию и гистероскопию. 2 группа состояла из 12 пациенток с лейомиомой, полипами эндометрия или относительно здоровых пациентов, перенесших гистерэктомию или полипэктомию и выскабливание эндометрия. Исследование показало статистически более высокую экспрессию MMP-2

($1,7783 \pm 0,22$ балла иммуногистохимии (ИГХ) по сравнению с контрольной группой - $1,41 \pm 0,34$, $p = 0,0017$) и ММП-9 ($1,352 \pm 0,067$ против $1,85 \pm 0,26$ в контроле) [2].

Похожее исследование с участием металлопротеиназ провели Wenzl и Heinzl [12]. Они предположили, что эктопический эндометрий сохраняет свою секреторную способность к протеазам, и это позволяет проникать в окружающие ткани и в последующем формировать очаги нового эндометрия. В текущем исследовании было продемонстрировано, что экспрессия эндометрием ММП-2 и ММП-9 повышена у пациентов с эндометриозом. Авторы сделали выводы, что ММП-9 играет ключевую роль в способности перитонеальных макрофагов разрушать базальную мембрану и, таким образом, в его способности к фагоцитозу.

Группа авторов Liu H., Wang J. et al. утверждают, что ММП-9 в плазме напрямую коррелирует с тяжестью эндометриоза и может использоваться в качестве биохимического маркера [13]. Исследование демонстрирует статистически более высокую экспрессию ММП-2 и ММП-9 как в образцах эктопического, так и в эутопическом эндометрии по сравнению с образцами, взятыми у пациентов без эндометриоза. Сильная корреляция между экспрессией вышеупомянутых ММП в эктопическом и эутопическом эндометрии может иметь многообещающее диагностическое значение.

Особое внимание уделяется женщинам с эндометриоидным поражением яичников, так как атипичная перестройка клеток наблюдается в значительном количестве случаев. Более того, эндометриоз проявляет сходные черты с неоплазией. Выявление атипий характерно для 88,9% женщин с диагнозом рака яичников. Нередко в качестве прогностического маркера в последнее время в мире начали использовать маркер Ki-67 [14].

Ki-67 - негистоновый ядерный белок, выполняющий регуляторную функцию пролиферации клетки и определяется во время митоза и всех 32 активных фазах клеточного цикла, кроме фазы G0. Включает две молекулы массой 345 и 395 кДа. Белок показывает морфологические особенности пролиферации клеток и часто может быть использован в митотическом индексе и для классификации опухолей. При иммуногистохимических оценках процент клеток, которые показывают положительное ядерное окрашивание на Ki-67 указывает индекс пролиферации. При некоторых системных опухолях, таких как рак груди, легких, пищевода, почек и простаты, злокачественная меланома, неходжскинская лимфома, глиальные опухоли, данный маркер является фактором неблагоприятного прогноза. Информативен Ki-67 и для определения эндометриоза. [15]

Маркер Ki-67 значительно выше у пациенток с архитектурной атипией, чем у пациенток с клеточной атипией. Он выступает в качестве предвестника рака яичника, поэтому при выявлении маркера Ki-67 следует уделить достаточно внимания на этапе изучения хирургических образцов. В стромальной ткани женщин с диагнозом эндометриоз показатель данного маркера значительно повышен. Также показательно значение пролиферативного маркера в случаях прогрессирования эндометриоза и увеличения объема эндометриоидных кист яичника. [16]

В исследованиях, которые проводились в отделении акушерства и гинекологии университетской клинической больницы Вирхен-де-ла-Ариксака (HCUVA) в Мерси, Испания, с января 2014 года по апрель 2017 года приняли участие 266 пациентки. У 159 был эндометриоз, у 81 выявился рак яичников и 26 женщин страдали эндометриоз-ассоциированными опухолями. Пациентки ранее подвергались оперативному лечению по поводу своих диагнозов. Хирургические образцы были отправлены на исследование в нативном или фиксированном виде в 10% формальдегиде и проанализированы независимыми и опытными патологоанатомами. Образцы оценивались после стандартного окрашивания гематаксином-эозином. В результате удалось установить, что атипичные формы имели место быть в 23 случаях (12,43%), 39,13 % из них

обнаружены у пациентов с эндометриоз-ассоциированными опухолями. Эндометриоз с клеточной атипией встречался преимущественно у пациенток без новообразований (71,4%), а эндометриоз с архитектурной атипией наблюдался у пациенток с раком яичников (88,8%). Ki-67 был значительно повышен у пациенток с эндометриозом с архитектурной атипией. Также были обнаружены более высокие показатели экспрессии ЦОГ-2 при типичном эндометриозе. [15]

Yalcin SE, Ocal I. et al исследовали 50 женщин, прошедших операцию по поводу кист яичников с диагнозом эндометриома [17]. Данные о возрасте, локализации эндометриом, стадии эндометриоза, диаметре, типе хирургического вмешательства, а также предоперационные и послеоперационные уровни СА-125 сравнивались между пациентами с рецидивом и без него. Изначально пациенток разделили на две группы: первая группа включала в себя 24 женщины (48%) с рецидивом. Среднее время до рецидива составляло $11,1 \pm 10,7$ месяцев (медиана 6,5 месяцев; диапазон 1–48 месяцев). Вторая группа составляла 26 женщин (52%) без случаев рецидива. Средний размер кист составлял $6,8 \pm 2,4$ см (медиана 6 см; диапазон 3–15 см). Средний индекс пролиферации Ki-67 составил $5,18\% \pm 4,28\%$ (медиана 4%, диапазон 1%–15%). Средний процент окрашивания эпителия урокортином составлял $12,3\% \pm 18,03\%$ (медиана 5%; диапазон 1–90%). По интенсивности окрашивания у 30 (60%) из 50 пациенток слабое, у 20 (40%) сильное. Таким образом интенсивность окрашивания сомнительно для оценки рецидива. Разница между средним значениям индекса пролиферации Ki-67 у пациентов на ранней стадии (I – II степени) с рецидивом и без него не выявлено.

Разница была определена между средним значением индекса пролиферации Ki-67 у пациентов на поздней стадии (III – IV степени) с рецидивом и без него. По значениям Ki-67 у пациенток с рецидивом ($7,5 \pm 6,5$) был статистически значимым по сравнению с таковым у пациентов без рецидива (1 ± 4). Данные маркера СА-125 в послеоперационных случаях, где значительная разница была определена между послеоперационными медианными уровнями СА-125 у пациентов без рецидива ($10 \pm 17,6$) и пациентами с рецидивом ($29,9 \pm 18,1$).

Ki-67 является показателем агрессивного опухолевого роста с сосудистой инвазией, склонностью к метастазированию. СА-125 в свою очередь является ценным маркером рецидива эндометриоза и имеет корреляцию с индексом пролиферации Ki-67, так как активные пролиферативные клетки больше секретируют СА-125 [17].

Заключение

Исследования, проведенные за последние 5 лет, демонстрируют более глубокое понимание эндометриоза, поскольку нарушения регуляции относятся к гормонам, рецепторам гормонов, иммунной функции и трансформации в рак яичников, но эндометриоз по-прежнему остается загадкой во многих аспектах. Критически необходимо для этого загадочного заболевания механистическое понимание инициации заболевания и нарушения, которые, как мы надеемся, приведут к развитию неинвазивной диагностики заболевания и разработке методов лечения, которые не отменяют гормональную цикличность, не имеют другие нежелательные побочные эффекты и уменьшают потребность в хирургическом удалении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

1. Qu, H., Li, L., Wang, TL. et al. Epithelial Cells in Endometriosis and Adenomyosis Upregulate STING Expression. *Reprod. Sci.* 27, 1276–1284 (2020). <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00127-z>
2. Matthew Latham Macer, Hugh S. Taylor, Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 39, Issue 4, 2012, Pages 535-549

3. Barbe AM, Berbets AM, Davydenko IS, Koval HD, Yuzko VO, Yuzko OM. Expression and Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Endometriosis. *J Med Life*. 2020;13(3):314-320. doi:10.25122/jml-2020-0117
4. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):68-74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18684448
5. Papari E, Noruzinia M, Kashani L, Foster WG. Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertil Steril*. 2020 Jun;113(6):1232-1241. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.026. PMID: 32482255.
6. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HS. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1252-60.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.013. Epub 2015 Mar 13. PMID: 25772772; PMCID: PMC4417410.
7. Jia SZ, Yang Y, Lang J, Sun P, Leng J. Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):322-30. doi: 10.1093/humrep/des413. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23203215; PMCID: PMC3733164.
8. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):557.e1-557.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.050. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165186.
9. Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HS. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):402-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.013. Epub 2016 May 11. PMID: 27179784.
10. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, Kajimura I, Harada A, Kitajima Y, Masuzaki H, Miura K. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg*. 2020 Nov 11;7:600202. doi: 10.3389/fsurg.2020.600202. PMID: 33263001; PMCID: PMC7686136.
11. Rižner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015 Apr;15(4):557-80. doi: 10.1586/14737159.2015.1015994. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25719220.
12. Wenzl RJ, Heinzl H. Localization of matrix metalloproteinase-2 in uterine endometrium and ectopic implants. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(4):253-7. doi: 10.1159/000009978. PMID: 9623791.
13. Liu H, Wang J, Wang H, Tang N, Li Y, Zhang Y, Hao T. The plasma and peritoneal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9 are elevated in patients with endometriosis. *Ann Clin Biochem*. 2016 Sep;53(Pt 5):599-605. doi: 10.1177/0004563215626458. Epub 2016 Jan 7. PMID: 26744503.
14. Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Moraloglu O, Zergeroglu S, Sut N, Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Sep;51(3):393-6. doi: 10.1016/j.tjog.2012.07.013. PMID: 23040923.
15. Ñíguez Sevilla I, Machado Linde F, Marín Sánchez MDP, Arense JJ, Torroba A, Nieto Díaz A, Sánchez Ferrer ML. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019 Jul;30(4):e63. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e63. Epub 2019 Mar 4. PMID: 31074246; PMCID: PMC6543102.
16. Hatano Y, Tamada M, Asano N, Hayasaki Y, Tomita H, Morishige KI, Hara A. High-grade serous ovarian carcinoma with mucinous differentiation: report of a rare and unique case suggesting transition from the "SET" feature of high-grade serous carcinoma to the "STEM" feature. *Diagn Pathol*. 2019 Jan 12;14(1):4. doi: 10.1186/s13000-019-0781-9. PMID: 30636633; PMCID: PMC6330567.
17. Yalcin SE, Ocal I, Yalcin Y, Selim HS, Caltekin MD, Aydogmus H, Kelekci S. Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometriomas. *Eurasian J Med*. 2017 Jun;49(2):107-112. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17070. PMID: 28638252; PMCID: PMC5469835.

Сидорова Е.И.¹, Гальченко А.В.²

Потребление холестерина студентами шести различных регионов со всего мира

¹*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)*

²*Российский Университет Дружбы Народов
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/sr-10-04-2021-06

Аннотация

Проблема избыточного потребления холестерина является одной из глобальных проблем современного человечества. Повышенный уровень холестерина в крови способствует развитию атеросклероза, который является одной из основных причин