

# ЭНДОМЕТРИОЗ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЯИЧНИКОВ

**Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>1</sup>, В.И. Логинов<sup>2</sup>, Н.Е. Левченко<sup>1</sup>,  
Г.Ю. Чемерис<sup>1</sup>, Н.Г. Сивакова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва

**Цель исследования.** Определить природу происхождения (первично-множественные или метастатические) синхронных эндометриоидных злокачественных опухолей тела матки и яичников, а также уточнить роль эндометриоза в канцерогенезе эндометриоидного рака яичников.

**Материалы и методы.** Проанализированы клинико-морфологические характеристики больных синхронными эндометриоидными первично-множественными злокачественными опухолями яичников и тела матки ( $n = 66$ ) и больных эндометриоидной аденокарциномой тела матки и яичников ( $n = 50$ ). Для уточнения их клонального происхождения, а также для выяснения роли эндометриоза в канцерогенезе эндометриоидного рака были использованы молекулярно-генетические технологии.

**Результаты.** Несмотря на существенные различия в клиническом течении заболевания, а также в морфологических особенностях опухолей в этих двух группах больных, результаты проведенных молекулярно-генетических исследований показали, что в 100% наблюдений эндометриоидные опухоли имеют единое клональное происхождение и соответствуют раку тела матки с метастазами в яичниках. При анализе очагов эндометриоза в 8 (80%) из 10 наблюдений отмечалось снижение экспрессии ARID1A.

**Заключение.** На основании проведенного молекулярно-генетического исследования было показано, что, вероятно, эндометриоидный рак тела матки и яичников является одной патологией и ее возникновение связано с эндометриозом.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриоидный рак яичников, рак тела матки, молекулярно-генетический анализ, ARID1A, K-ras.

## ENDOMETRIOSIS AND CARCINOGENESIS OF THE OVARY

**Yu.G. Payanidi<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>1</sup>, V.I. Loginov<sup>2</sup>, N.E. Levchenko<sup>1</sup>,  
G.Yu. Chemeris<sup>1</sup>, N.G. Sivakova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of General Pathology  
and Pathophysiology, Moscow

**Objective** of the study is to determine the nature (multiple primary or metastatic) of the origin of synchronous endometrioid malignant tumors of uterine corpus and the ovaries., as well as to clarify the role of endometriosis in endometrioid ovarian cancer carcinogenesis.

**Materials and Methods.** Clinical and morphological characteristics of patients with synchronous endometrioid multiple primary malignant ovarian tumors and tumors of uterine corpus ( $n = 66$ ) and patients with endometrioid adenocarcinoma of uterine corpus and the ovaries ( $n = 60$ ) has been analyzed. Molecular genetic technologies were used with the purpose of clarifying their clonal origin and the role of endometriosis in carcinogenesis of endometrioid cancer.

**Results.** Despite significant differences in the clinical course of the disease and in morphological characteristics of tumors in these two groups of patients, the results of molecular genetic testings have shown that in 100% of observations endometrioid tumors have a common clonal origin and conform to cancer of the uterine corpus with metastases in the ovaries. Analysis of endometriosis foci revealed the decrease of ARID1A expression in 8 (80%) cases of 10 observations. Conclusion. Based on molecular genetic research conducted, it was shown that endometrioid cancer of uterine corpus and the ovaries represent the same pathology and their occurrence is associated with endometriosis.

**Keywords:** endometriosis, endometrioid ovarian cancer, cancer of uterine corpus, molecular genetic analysis, ARID1A, K-ras.

**Введение.** Эндометриоз — это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза, сущность которого проявляется разрастанием ткани, находящейся за пределами границ нормально локализованной слизистой оболочки тела матки, но идентичной по структуре и функции с эндометрием. Несмотря на большое количество работ, посвященных эндометриозу, до сих пор этиология этого заболевания практически неизвестна.

По данным различных авторов, частота генитального эндометриоза варьирует в широких пределах. У женщин в менопаузе она не превышает 2%, у молодых пациенток достигает 30%, а при бесплодии — от 50 до 80%.

Впервые патогенетическую связь эндометриоза и рака яичников отметил J. Sampson еще в 1925 г., обнаружив клеточные элементы эндометриоза в опухолях яичников [1]. Большое внимание изучению этого вопроса уделял Я.В. Бохман еще в конце 70-х годов XX века. Вполне обоснованно он высказал предположение, что частота озлокачествления эндометриоза, по всей видимости, значительно превосходит официально представленные в литературе данные, поскольку невозможно проследить весь механизм трансформации от структур эндометриоза до инвазивного эндометриоидного рака, так как в большинстве случаев злокачественные новообразования яичников диагностируются в поздних (III–IV) стадиях, когда опухоль полностью заменяет орган, в котором она возникла, и «поглощает» ткани, которые ей предшествовали [2].

Затем исследование, выполненное в Швеции с участием 20 686 больных эндометриозом (время наблюдения 11,4 года), показало, что риск развития РЯ был примерно в 2 раза выше, чем в популяции (стандартизированное отношение частоты — standardized incidence ratio (SIR): 1,9, 95% ДИ 1,3–2,8). Особенно этот риск возрастал (SIR: 4,2, 95% ДИ 2,0–7,7) у женщин с длительно протекающим эндометриозом яичников [3]. В целом у больных эндометриозом риск развития РЯ был на 20% выше, чем в популяции, а по данным А. Melin и соавт. (2006), достигал 37% [4].

Опираясь на данные мировой литературы, мы можем отметить, что рак яичников, раз-

вившийся у больных эндометриозом, в 40–55% наблюдений представлен эндометриоидной аденокарциномой, в 20–40% — светлоклеточной, а сочетание эндометриоза с серозными и муцинозными формами рака выявляется реже (< 10%) [5]. Кроме того, накопилась информация о частом сочетании эндометриоза также со злокачественными новообразованиями эндометрия, молочных желез, толстой кишки и даже желудка, особенно, если эти органы были скомпрометированы (в анамнезе хронический спастический колит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка) [5, 6, 7].

**Материал и методы исследования.** За последние 10 лет в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России из 1062 больных раком яичников эндометриоидная аденокарцинома была выявлена в 85 (8%) наблюдениях. При этом эндометриоидный РЯ при самом тщательном и педантичном исследовании послеоперационных препаратов матки в 90% наблюдений сочетался с патологией эндометрия: в 8,2% — с атипической гиперплазией и в 77,6% — с эндометриоидной аденокарциномой тела матки. Естественно, возникает вопрос: являются ли синхронные опухоли эндометрия и яичников первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) или это метастазы тела матки в яичниках? Для выяснения этих аспектов проблемы нами было проведено комплексное обследование больных с эндометриоидной аденокарциномой яичников и тела матки (n = 116). Мы разделили их на две группы. Первую группу составили больные, у которых по всем возможным морфологическим критериям был поставлен диагноз «первично-множественный синхронный рак яичников и рак эндометрия» (n = 66). Вторая группа была представлена больными раком эндометрия с метастазами в яичниках (n = 50). На первом этапе исследования мы сравнили клинико-морфологические особенности в этих двух группах больных. Затем была проведена оценка эффективности использования молекулярно-генетических технологий для анализа клонального происхождения множественных опухолей репродуктивной системы женского организма (тела матки и яичников), на основании выявленных мутаций генов предпринята попытка обосновать, что предшественником некоторых

форм рака яичников является именно эндометриоз.

Для проведения молекулярно-генетических исследований был получен материал у 10 женщин, у которых диагностирован синхронный эндометриоидный рак яичников и тела матки.

Образцы тканей были подвергнуты препаративной микродиссекции с выделением пораженной и интактной областей, из которых в последующем была выделена ДНК. Изучение молекулярно-генетического разнообразия в опухолевых и нормальных тканях исследованных органов было проведено путем анализа мутации гена K-ras (12 кодон) и потери гетерозиготности (LOH — анализ). Кроме того, у 10 больных определяли экспрессию ARID1A в очагах эндометриоза.

Для амплификации K-ras-фрагмента (157 п.н.), содержащего 12 кодон, использовали следующие праймеры:

```
5' ACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGACCT 3'  
5' TCAAAGAATGGTCCTGGACC.
```

Рестрикционный анализ продуктов ПЦР проводили с помощью эндонуклеазы MvaI в условиях, рекомендованных производителем Fermentas. Продукты рестрикции выявляли методом ПАА гелей после окрашивания их серебром.

Анализ потери гетерозиготности (LOH — анализ) был выполнен с использованием полиморфных микросателлитных маркеров для аллелей D3S4614 (3p21.31), D3S4604 (3p21.31-p21.2) гена RASSF1A и аллелей D17S578 (17p13) и D17S1353 (17p13) гена p53.

**Результаты исследования и обсуждение.** Необходимо отметить, что больные солитарным раком яичника или солитарным раком эндометрия преимущественно находятся в менопаузе и относятся к возрастной группе 60–70 лет. Вместе с тем, возраст больных синхронными ПМЗН эндометрия и яичников составляет 40–50 лет. При этом 10% больных ПМЗН яичников и тела матки моложе 40 лет. В нашем исследовании синхронный первично-множественный рак тела матки и рак яичников чаще всего встречался у женщин возрастной группы от 41 до 50 лет (средний возраст  $48,7 \pm 2,4$  лет). Необходимо подчеркнуть, что у 12% больных ПМЗН были выявлены в возрасте мо-

ложе 40 лет. Более чем у половины пациенток (57,9%) на момент выявления опухолей была сохранена менструальная функция. В 22,7% наблюдений в анамнезе было бесплодие.

Наибольший риск метастатического поражения яичников у больных раком тела матки наблюдался в возрастной группе от 51 до 60 лет (средний возраст  $56,2 \pm 3,4$  лет). Все пациентки находились в менопаузе (средний возраст наступления менопаузы  $50,9 \pm 2,1$  лет). Бесплодие было отмечено в 9,3% наблюдений.

При изучении гистологических критериев синхронных ПМЗН тела матки и яичников мы установили, что в более чем половине наблюдений у таких больных выявлялась высокодифференцированная аденокарцинома тела матки (52,6%) с экзофитной формой роста (71,1%), ее размеры редко достигали 5 см (10,5%), глубина инвазии миометрия не превышала 0,5 см (78,95%). Опухоль эндометрия сравнительно редко (10,5%) переходила на цервикальный канал при глубине инвазии не более 1 см. При этом нельзя не отметить, что в этой группе больных в 40,0% наблюдений были выявлены ранние стадии рака яичников (Ia–IIa).

В отличие от этой группы больных метастазы рака тела матки в яичниках чаще всего выявлялись у более пожилых женщин в менопаузе (100%). В большинстве случаев у них наблюдался местно-распространенный опухолевый процесс, при котором опухоль эндометрия, представленная преимущественно аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией (36,5%) или низкодифференцированной аденокарциномой (25,4%), имела смешанную (51,2%) или эндофитную (28,8%) формы роста, занимала всю полость матки и переходила на цервикальный канал (53,7%), ее размеры превышали 5 см (48,8%), а глубина инвазии в миометрий составила более 1 см (56,1%).

Сравнительное сопоставление выживаемости при синхронном первично-множественном раке яичников и раке эндометрия с выживаемостью больных раком тела матки с метастазами в яичниках показало, что для первой группы больных характерно более благоприятное течение заболевания. У них реже развивались рецидивы (в 12 (31,6%) наблюдениях), а пятилетняя выживаемость достигла 66,2% (рис. 1).

Общая пятилетняя выживаемость больных раком тела матки с метастазами в яичниках составила 32,2%. Срок, к которому погибла половина больных, —  $39,3 \pm 3,2$  месяца ( $p < 0,05$ ).

Как показали наши исследования, клиническое течение заболевания, а также морфологические особенности опухолей в двух группах больных (раком тела матки с метастазами в яичниках и синхронными ПМЗН тела матки и яичников) имеют ряд существенных статистически достоверных отличий. Однако для уточнения их клонального происхождения, а также для выяснения роли эндометриоза в канцерогенезе некоторых форм рака яичников мы использовали молекулярно-генетические подходы.

Мутации, затрагивающие 12-й кодон гена *K-ras*, относятся к однонуклеотидным заменам. Эти мутации приводят к исчезновению сайта рестрикции для эндонуклеазы *MvaI* в одном из аллелей гена, что и было использовано для ее детекции. При рестрикции ПЦР-продукта размером 157 п.н. в случае отсутствия мутации имеется два сайта для эндонуклеазы, что приводит к образованию трех фрагментов (114 п.н., 29 п.н. и 14 п.н.). При наличии мутации, вследствие исчезновения одного из сайтов рестрикции, образуются фрагменты 143 п.н. и 14 п.н. Вообще, под «мутацией» понимают любое изменение в нуклеотидной последовательности ДНК независимо от локализации и влияния на жизнеспособность. В научной литературе сравнительно часто встречающиеся в популяциях варианты участков генов, не приводящие к заметным нарушениям функций, обычно рас-

сматриваются как нейтральные мутации или генетические полиморфизмы (SNP). Обычно генетические полиморфизмы не нарушают генетическую активность, тогда как мутации, как правило, ассоциируют с теми или иными генными болезнями. Вместе с тем, по крайней мере, некоторые генетические полиморфизмы, в особенности внутригенные или находящиеся в регуляторных сегментах гена, отнюдь не являются функционально нейтральными. В случае SNP в регуляторной области возможна активация спящих генов, что может послужить толчком к развитию рака. Таким образом, генетические полиморфизмы и мутации суть явления одного порядка; грань между этими понятиями весьма условна, как зачастую условно разделение понятия нормы и патологии [8].

Экспериментально легко выявляются два варианта геномного полиморфизма. Количественные изменения в области локализации мини- и микросателлитных последовательностей ДНК и качественные замены отдельных нуклеотидов, приводящие к появлению полиморфных сайтов рестрикции. Гипервариабельные сателлитные повторы являются гораздо более информативными маркерами по сравнению с полиморфными сайтами рестрикции, так как представляют собой мультиаллельные системы с уровнем гетерозиготности, достигающим 70–90%. Кроме того, оказалось, что количество высокоизменчивых микро- и минисателлитных последовательностей в геноме человека, по-видимому, превышает несколько десятков тысяч, они достаточно плотно и рав-

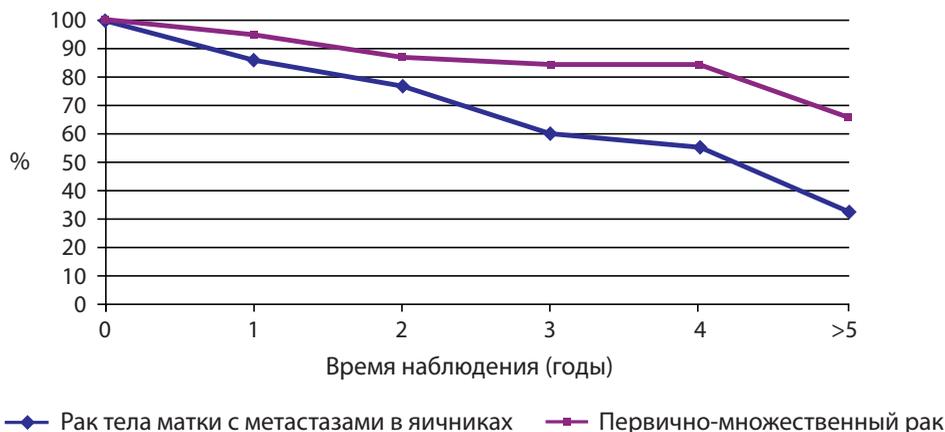


Рис. 1. Выживаемость больных ПМЗН тела матки и яичников и больных раком тела матки с метастазами в яичниках

номерно расположены в каждой из хромосом. Так, более 90% из 5000 идентифицированных (С-А)-повторов являются полиморфными, причем в большинстве из них уровень гетерозиготности значительно превышает 50% [9]. Общее число высокополиморфных минисателлитных последовательностей в геноме превышает 1500 [10, 11].

Характерная для опухолевых клеток нестабильность генома проявляется не только высокой вероятностью мутаций и др. повреждений ДНК, но и полиморфизмом межгенных микросателлитных последовательностей. В представленной работе описаны результаты исследования, целью которого является попытка использования PCR со «случайно выбранными» праймерами (AP-PCR) для выяснения, являются ли случаи множественных опухолей полинеоплазиями или же имеют метастатическое происхождение. Если опухоли возникли независимо друг от друга, то картина расположения микросателлитных полос у них будет не соответствовать друг другу; если же вторая

опухоль метастаз, то будет наблюдаться соответствие микросателлитов в опухолях, но не соответствие их в нормах.

В результате сопоставительного анализа аллельного дисбаланса в опухолевых и нормальных тканях исследованных органов были сделаны заключения о природе опухолевого поражения (первично-множественного или метастатического) в каждом из 20 случаев. Анализ профилей мутаций при синхронных эндометриоидных опухолях яичников и эндометрия показал, что в 100% наблюдений опухоли имеют единое клональное происхождение и соответствуют раку тела матки с метастазами в яичниках. По образцу № 8 мы представили более подробную информацию, включая наследственные мутации в CTNNB1, PTEN и ARID1A. Мутация ARID1A приводит к сдвигу рамки считывания, что приводит к потере ядерного белка ARID1A в клетках карциномы из обоих участков (но не стромальных клеток, которые служат внутренним положительным контролем). Для сравнения на рис. 2 представлен образец № 54,

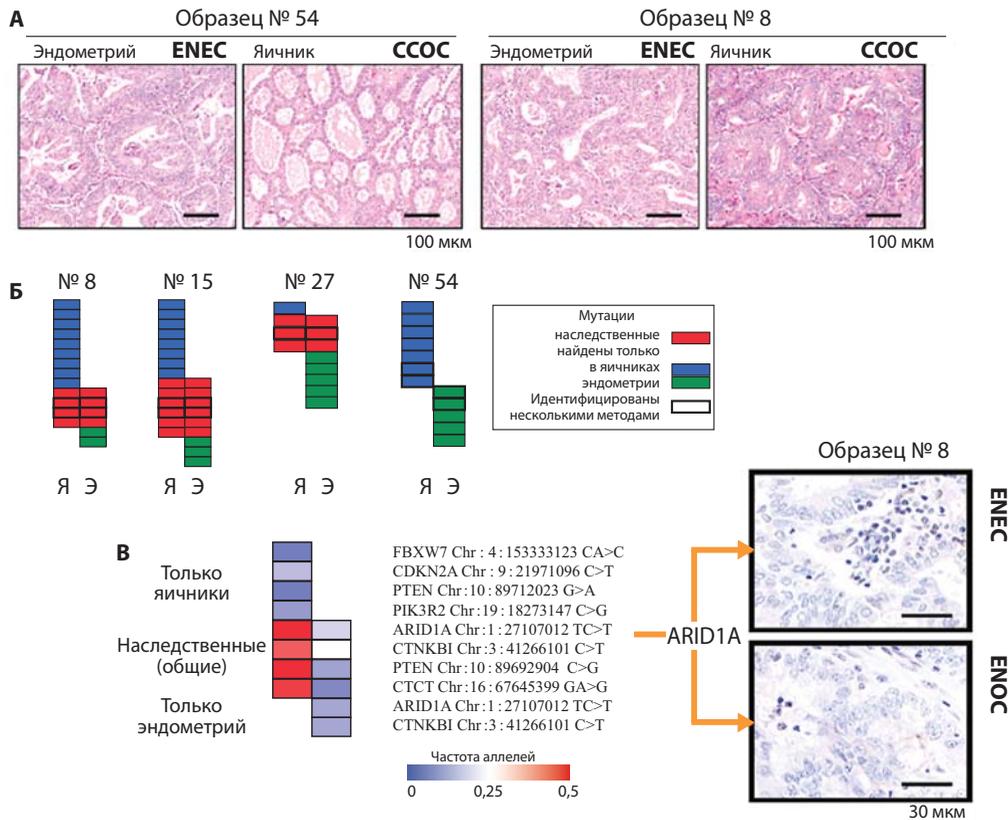


Рис. 2. Молекулярный профиль эндометриоидной аденокарциномы яичников и тела матки. ENOC — эндометриоидная аденокарцинома яичников; ENEC — эндометриоидная аденокарцинома тела матки, CCOC — светлоклеточная аденокарцинома яичников

где опухоли представлены синхронными независимыми первичными карциномами яичников и эндометрия. При сопоставлении результата с гистологическим диагнозом было установлено, что в данном случае речь идет о светлоклеточной аденокарциноме яичников и эндометриоидном раке тела матки.

Если говорить о взаимосвязи эндометриоза и эндометриоидного рака яичников, то это можно подтверждать, опираясь на идентичность факторов, влияющих на возникновение этих патологий. Так, раннее менархе (до 12 лет), поздняя менопауза (после 52 лет), хронические аднекситы, первичное бесплодие, отсутствие родов в анамнезе, семейная предрасположенность, ряд идентичных мутаций увеличивают их заболеваемость, а перевязка и удаление маточных труб, гистерэктомия, применение оральных контрацептивов, роды, длительная лактация и длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов снижают заболеваемость. Более того, путь распространения эндометриоза и эндометриоидной аденокарциномы яичников тоже идентичен — через маточные трубы.

При молекулярно-генетическом анализе очагов эндометриоза в нашем исследовании в 8 (80%) из 10 наблюдений отмечалось снижение экспрессии ARID1A, что является одним из первых признаков начала развития эндометриоидного рака яичников [12].

Таким образом, исследования тканей атипичического эндометриоза с помощью молекулярно-генетического анализа, вероятно, позволят создать группы риска по возникновению некоторых форм рака яичника, в частности эндометриоидной его формы.

Справедливость этого заключения подтверждается проведенными международными исследованиями. Так, Rossing с соавт. утверждают, что, выполняя аднексэктомию у больных эндометриозом, добились снижения числа больных светлоклеточным и эндометриоидным раком яичников [13].

M. Gaudet с соавт. при анализе историй болезни 66 802 пациенток моложе 54 лет, подвергшихся пангистерэктомии по поводу эндометриоза, отметил снижение общей заболеваемости практически всеми злокачественными опухолями репродуктивной системы [14].

Считается, что одна только экстирпация матки с придатками приводит к прекращению ретроградного поступления клеток атипичического эндометриоза, клеток атипичической интраэпителиальной гиперплазии, провоспалительных и канцерогенных агентов во время менструации [15].

Во-вторых, в результате этой операции менопауза наступает раньше, снижается концентрация эстрогенов, а если признать правильной теорию «непрерывной овуляции», то соответственно, снижается и риск развития рака яичников.

*Лечение эндометриоза.* Приведенные выше исследования показали, что наиболее эффективным методом лечения эндометриоза является хирургический, поскольку это является и профилактикой возникновения некоторых подтипов рака яичников. Однако в настоящее время в лечении эндометриоза применяют и консервативную терапию (как самостоятельный метод или в комплексе с операцией), включающую противовоспалительное и гормональное лечение. Особенно это важно для молодых пациенток, не реализовавших свою репродуктивную функцию.

Из гормональных препаратов на сегодняшний день в лечении эндометриоза применяют комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Комбинированные гормональные контрацептивы применяются как циклически, так и непрерывно. Вероятным механизмом действия этих препаратов является децидуализация с последующей атрофией эндометрия.

По заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге (2005), основанного на данных рандомизированных исследований, аГнРГ являются более эффективной группой препаратов для подавления эндометриоидных очагов, чем прогестины и оральные контрацептивы [16].

Агонисты ГнРГ обладают наибольшей эффективностью для лечения эндометриоза. Их применение способствует максимальному снижению выработки эстрогенов, подавлению роста и развития эндометриоидных очагов. Длительное использование аГнРГ приводит к атрофии эндометриоидных очагов [17]. Состояние медикаментозной псевдоменопаузы

в сочетании с активизацией апоптоза и блокированием ряда ростовых факторов в гетеротропных имплантах при эндометриозе способствует устранению болевого синдрома и уменьшению распространенности эндометриозных поражений примерно у 75–92% больных [18].

В клинической практике гинекологов и онкогинекологов широко используется отечественный аналог ГнРГ Бусерелин-лонг (ООО «Натива», Россия). Схема терапии эндометриоза Бусерелином-лонг — 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней на протяжении 6 мес.

На фоне применения Бусерелина-лонг у пациенток позднего репродуктивного периода с эндометриозом отмечено эффективное падение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) ниже 7,4 мМЕ/мл, достижения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $4,54 \pm 2,5$  мМЕ/мл, снижение уровня эстрадиола  $\leq 110$  пмоль/л. Применение препарата уменьшает толщину срединного маточного эха до 4–6 мм; по результатам биопсии у 88% пациенток отмечается атрофия эндометрия [19].

Препарат полностью соответствует требованиям «затратная стоимость лечения — эффективность — безопасность», что особенно важно в условиях ограниченных экономических ресурсов. Кроме того, быстрая нормализация функции яичников и эндометрия после отмены препарата за счет rebound-эффекта позволяет использовать Бусерелин-лонг при лечении эндометриоз-ассоциированного бесплодия у женщин.

**Заключение.** Таким образом, следует признать, что с эндометриозом связано возникновение определенных подтипов рака яичника (преимущественно эндометриозного и светлоклеточного) и рака эндометрия. Это позволит выделить группы риска по возникновению этой патологии.

Клиницисты должны понимать, что рак яичника является гетерогенным заболеванием с различными морфологическими, молекулярными и эпидемиологическими характеристиками. Более глубокое понимание механизмов различных подмножеств этой болезни необходимо для разработки новых, более эффективных подходов к профилактике, скринингу, диагностике и лечению этой патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10:649.
2. Бохман Я.В., Баскаков В.П., Колосов А.Е. Онкологические аспекты эндометриоза // *Акушерство и гинекология*. — 1979. — № 10. — С. 47–49.
3. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. — 1997; 176:572–579.
4. Melin A., Sparen P., Persson I. et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*. — 2006; 21:1237–1242.
5. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., Савостикова М.В., Баринов В.В., Калинин Е.В. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы // *Онкогинекология*. — 2015. — № 2. — С. 16–24.
6. Сонова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза // *Онкогинекология*. — 2013. — № 4. — С. 30–40.
7. Елисеев Д.Э., Огай Д.С., Абакумов Р.С., Холодова Ж.Л., Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Черникова Е.Н. Эндометриоз кишки: диагностика, лечение, онкологические аспекты. Обзор литературы и клиническое наблюдение // *Онкогинекология*. — 2016. — № 3. — С. 71–76.
8. Cotton RGH, Scriver CR Proof of Disease causing mutations // *Human Mutation*. — 1998. — Vol. 12. — P. 1–10.
9. Weissenbach J., Gyapay G., Dib C. et al. A second-generation linkage map of the human genome // *Nature*. — 1992. — Vol. 359. — P. 794–801.
10. Armour J.A.L, Alegre S.A, Miles S., Williams L.J, Badge R.M. Minisatellites and mutation processes in tandemly repetitive DNA. In: Goldstein DB, Schlotterer C (eds) *Microsatellites: evolution and applications*. Oxford University Press, Oxford, 1999. — P. 24–33.
11. Charlesworth B., Sniegowski P., Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes // *Nature*. — 1994; 371:215–220.
12. Yamamoto S., Tsuda H., Takano M., Hase K., Tamai S., Matsubara O. Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway // *Journal of Pathology*. — 2008. — Sep; d216(1):103–10.

13. *Rossing M.A., Cushing-Haugen K.L., Wicklund K.G., Doherty J.A., Weiss N.S.* Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery // *Cancer Causes Control*. — 2008; 19:1357–1364.
14. *Gaudet M., Susan M. Gapstur, Juzhong Sun, MS, Lauren R. Teras., Peter T. Campbell, Alpa V. Patel.* Oophorectomy and Hysterectomy and Cancer Incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort // *Obstetrics & Gynecology*. — Vol. 123. — № 6. — June 2014.
15. *Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В., Паниченко И.В., Калинин Е.В., Гокадзе Н.Н.* Некоторые нюансы патогенеза рака яичников. // *Онкогинекология*. — 2016. — № 1. — С. 36–45.
16. *Schweppe K.W.S.* Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis-results on an international consensus. Salzburg, 2005.
17. *Spaczynski R., Duleba A.* Diagnosis of Endometriosis. *Semin Reprod Med*. —2003; 193–208.
18. *Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 82–87.
19. *Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Зубова Е.С., Юдина Н.В., Рижинашвили И.Д.* Эффективность и безопасность применения аГнРГ «Бусерелин-лонг» у пациенток с эндометриозом в позднем репродуктивном возрасте (клиническое исследование) // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2016. — № 5 (том 16). — С. 87.

## АВТОРЫ

*Паяниди Юлия Геннадиевна*, доктор медицинских наук, с.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Payanidi Uliia Gennadijevna*, Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. гинекологического отделения, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Zhordania Kirill Iosifovich*, Prof., Ph.D., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

*Логинов Виталий Игоревич*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва.

*Loginov Vitaly Igorevich*, PhD. (Biol.), Laboratory of Pathogenomics and Transcriptomics, Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Russia.

*Левченко Наталья Евгеньевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

*Levchenko Natalia Evgenievna*, Prof., Ph.D., a head of gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478 Kashirskoye shosse, 24.

*Чемерис Галина Юрьевна*, кандидат биологических наук, с.н.с. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

*Chemeris Galina Urievna*, PhD. (Biol.), Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.

*Сивакова Наталья Геннадьевна*, аспирант гинекологического отделения, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Москва, 115478, Каширское шоссе, 24.

*Sivakova Natalia Gennadijevna*, P.G., gynecological department, Blokhin Cancer Research Center, Moscow, 115478, Kashirskoye shosse, 24.