

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОЛИЗА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ТКАНИ ЯИЧНИКА У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ДЕДУЛЬ М.И., РАДЕЦКАЯ Л.Е., КИРПИЧЕНОК Л.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Общая протеолитическая активность (ОПА), активность  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора (АПИ),  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), ингибитора цистеиновых протеиназ (ИЦП) перитонеальной жидкости и активность сериновых (СП), цистеиновых протеиназ (ЦП) и ингибитора СП ткани яичника с диагностической целью были исследованы у 46 больных наружным генитальным эндометриозом и 15 больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ). Всем больным была выполнена мониторинговая лапароскопия с одновременным забором перитонеальной жидкости и ткани яичника. В контрольную группу включено 19 здоровых женщин. В перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом в сравнении с уровнем таковых у здоровых женщин повышена ОПА и активность МГ. Уровни МГ  $> 1,75$  г/л и ОПА  $> 0,78$  ммоль/л·с могут быть использованы в качестве диагностических маркеров наружного генитального эндометриоза, МГ  $> 1,56$  г/л – дифференциально-диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза и ТПФБ.

Прогрессирование наружного генитального эндометриоза сопровождается угнетением активности ингибиторов СП ткани яичника, на фоне резкой активации СП. Последний может играть роль в инвазивном росте эндометриоидных гетеротопий.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз,

**Abstract.** The general proteolytic activity (GPA), activity of  $\alpha_1$ -antiproteinases inhibitor (API),  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG), cystein proteinases inhibitor (ICP) in the peritoneal fluid and activity of serine (SP), cystein proteinases (CP) and activity of inhibitor SP (ISP) ovarian tissue with the diagnostic purpose have been investigated in 46 patients with an external endometriosis and 15 patients with pelvic adhesions associated with infertility (PAAI). To all patients the monitor laparoscopy with a simultaneous fence peritoneal fluid and ovarian tissue has been executed. 19 healthy women are included in control group. In peritoneal fluid patients with an external endometriosis in comparison with a level of those at healthy women it is increased GPA and activity of MG. Levels of MG  $> 1,75$  g/l and GPA  $> 0,78$  mmol/l·s can be used as diagnostic markers of external endometriosis, MG  $> 1,56$  г/л - by a differential-diagnostic marker external endometriosis and PAAI.

Progressing external endometriosis is accompanied by oppression of activity ISP ovarian tissue, on a background of sharp activation of the SP. Last can play a role in invasive growth endometriosis.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет

Неугасающий интерес ученых и врачей к проблеме эндометриоза на протяжении многих десятилетий обусловлен тем, что, несмотря на достигнутые определенные успехи в решении вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения, она по-прежнему остается далекой от окончательного разрешения [6].

Генитальный эндометриоз был и остается одной из главных проблем в гинекологии. Медицинскую и социальную значимость проблемы обуславливает высокая частота, которая по данным ряда авторов достигает 10 - 20% среди женщин репродуктивного возраста и продолжает расти, его называют «болезнью цивилизации» [8]. У пациенток с бесплодием эндометриоз диагностируется в 40-50% случаев, при хронических тазовых болях – у 28-65% [12]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки [8]. В Белоруссии за период с 1981 по 1995 годы частота эндометриоза среди больных, подвергшихся хирургическим операциям на половых органах, возросла с 19% до 45% [6]. Среди лапароскопий, проведенных в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН за последние 10 лет, 31% были произведены по поводу наружного генитального эндометриоза [5].

Диагностика наружных форм генитального эндометриоза основана на клинических данных и данных эхоскопии, при этом положительным эхоскопический тест будет лишь в случае наличия достаточно больших по размеру эндометриоидных кист яичников. Эндометриоидные гетеротопии независимо от их размеров и количества, расположенные на брюшине малого таза, крайне сложны для диагностики и чаще всего являются «находкой» во время оперативных вмешательств, в частности по поводу бесплодия неясного генеза. В подавляющем большинстве случаев наружный генитальный эндометриоз сопровождается повышенным спайкообразованием. Часто на догоспитальном этапе обследования этим больным выставляется диагноз хронического воспалительного процесса органов малого таза ввиду неспецифической клинической картины и отсутствия достоверных диагностических критериев наружного генитального эндометриоза. В связи с трудностью дифференциальной диагностики больным эндометриозом часто назначается патогенетически необоснованное лечение. Многократные курсы противовоспалительной терапии приводят к прогрессированию заболевания, необратимому бесплодию. Поэтому разработка методов дооперационной диагностики наружного генитального эндометриоза и дифференциальной диагностики ТПФБ и эндометриоза продолжает оставаться актуальной для современной гинекологии.

В последние годы отмечается повышенный интерес к изучению роли протеолиза в патогенезе ряда заболеваний репродуктивной системы, в частности генитального эндометриоза [1, 2, 3]. Инвазивный рост эндометриоидных гетеротопий связывают с локальным усилением протеолиза белков межклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов) [4]. Неоспоримая роль протеиназно-антипротеиназной системы в патогенезе эндометриоза послужила основанием для разработки и использования ее основных показателей в качестве диагностических маркеров данного заболевания.

Имеющиеся публикации, посвященные роли протеолитической системы, ограничиваются, как правило, исследованием одного класса или вида протеиназ, зачастую без учета активности их эндогенных ингибиторов. В других работах нет сопоставления интенсивности протеолиза в тканях и биологических жидкостях. Все это значительно усложняет интерпретацию результатов, определение диагностически значимых диапазонов активности исследуемых показателей, их роли в патогенезе заболевания.

**Целью исследования** явилось установление роли в патогенезе и клиническом течении наружного генитального эндометриоза протеиназ и их ингибиторов, разработка на этой основе информативных методов диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания.

### **Методы**

В исследование включено 46 больных наружным генитальным эндометриозом и 15 больных с ТПФБ. Всем больным была выполнена мониторинговая лапароскопия с одновременным забором перитонеальной жидкости и биопсией яичника. По ее результатам нами выделены следующие формы заболевания, предусмотренные клинической классификацией по А.А. Acosta [10]: “тяжелые” формы распространения эндометриоза – 22 (47,8%), “легкие” формы – 13 (28,3%) больных. Отдельную группу составили 11 (23,9%) женщин с эндометриодными кистами яичников. В контрольную группу включено 19 здоровых женщин. У 10 из них была выполнена добровольная хирургическая стерилизация, у 9 - удаление параовариальной кисты яичника. Возраст здоровых женщин колебался от 28 до 41 лет ( $35,7 \pm 2,9$  лет), больных - от 24 до 42 лет ( $32,5 \pm 4,4$  года). Средний возраст в группе с трубно-перитонеальным фактором бесплодия составил  $27,5 \pm 4,5$  лет. Длительность менструального цикла в группе здоровых женщин была  $28,6 \pm 1,9$  дней, у больных –  $28,0 \pm 1,8$  дней. Длительность менструального кровотечения в обеих группах не превышала 6 дней, в среднем составляя  $4,2 \pm 1,0$  дня у здоровых и  $5,2 \pm 0,9$  дня у больных.

Из сопутствующих гинекологических заболеваний у больных эндометриозом были: миома матки – у 11 больных, первичное бесплодие – у 17, вторичное бесплодие – у 10, спаечный процесс в малом тазу - у 23. В анамнезе у 6 больных отмечен урогенитальный уреамикоплазмоз, у 17 - эктопия шейки матки. У больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия наиболее часто в анамнезе встречались хронический аднексит (9) и урогенитальные инфекции (5), в том числе микст-инфекция. У 12 из 15 больных при лапароскопии был выявлен спаечный процесс в малом тазу различной степени выраженности.

Наиболее частыми проявлениями наружного эндометриоза были: альгодисменорея – у 22 женщин, гиперменорея – у 11 пациенток. На “мажущие” кровянистые выделения до менструации предъявляли жалобы 2 больные, диспареунию – 5 пациенток. Постоянные боли в течение всего менструального цикла отмечала 1 пациентка.

У 19 из 46 больных диагноз эндометриоза был установлен впервые во время данной операции, производившейся по поводу бесплодия. Ранее гормональное лечение по поводу эндометриоза (монофазные КОК, прогестины) получали 7 пациенток. Последние 3 месяца перед оперативным вмешательством

больные гормональных препаратов не принимали. 27 пациенток, больных эндометриозом, и все женщины с ТПФБ страдали бесплодием.

ОПА перитонеальной жидкости и активность СП и ЦП ткани яичника определяли методом Erlanger V.F. et al. в модификации Кирпиченок Л.Н. [4, 9]. Активность ИСП ткани яичника – методом Lenney J.F., АПИ, МГ, ИЦП перитонеальной жидкости – методом Беловой В.Б. и Хватова Т.А [10, 13]. Содержание белка в тканях определяли по методу Lowry O.H et al. [14]. Поскольку конечный эффект действия протеолитической системы зависит от соотношения протеиназ и их ингибиторов, для интегральной оценки был введен показатель, который рассчитывали, как соотношение общей протеолитической активности к суммарной ингибиторной емкости (АПИ+МГ) и выражали в условных единицах – индекс протеолиза (ИП). Определение диагностической значимости параметров протеолитической системы производилось на основании составления четырехпольных таблиц с последующим построением характеристических кривых для разных точек разделения [7]. Исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета. Результаты обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6,0 и представлены в виде  $M \pm \sigma$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании протеиназно-ингибиторного баланса перитонеальной жидкости установлено, что ОПА у больных “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза была повышена в 5,3 раза в сравнении со здоровыми женщинами (таблица 1). Обращает на себя внимание, что ферментативная активность у больных с “легкими” формами наружного генитального эндометриоза не отличалась от уровня здоровых женщин и была в 5 раз ниже, чем у больных с “тяжелыми” формами эндометриоза. У больных с эндометриоидными кистами яичников ОПА составила  $2,39 \pm 4,72$  ммоль/л·с, у больных с ТПФБ –  $1,86 \pm 3,02$  ммоль/л·с.

Таблица 1

### Активность протеиназ и их ингибиторов в перитонеальной жидкости

Наименование показателя	Исследуемая группа				
	здоровые, n=19	“легкие” формы, n=13	“тяжелые” формы, n=22	эндометриоидная киста, n=11	ТПФБ, n=15
ОПА, ммоль/л·с	$0,78 \pm 1,87$	$0,82 \pm 1,45$ $P_2 < 0,05$	$4,13 \pm 3,58$ $P_1 < 0,05$	$2,39 \pm 4,72$	$1,86 \pm 3,02$
АПИ, г/л	$1,24 \pm 0,49$	$0,87 \pm 0,36$ $P_1 = 0,057$	$1,05 \pm 0,81$	$0,95 \pm 0,56$	$1,17 \pm 1,09$
МГ, г/л	$1,53 \pm 0,39$	$1,96 \pm 0,66$ $P_1 = 0,070$ $P_2 = 0,071$	$2,48 \pm 0,76$ $P_1 < 0,05$ $P_4 < 0,05$	$2,04 \pm 1,29$	$1,63 \pm 0,67$

Наименование показателя	Исследуемая группа				
	здоровые, n=19	“легкие” формы, n=13	“тяжелые” формы, n=22	эндометриоидная киста, n=11	ТПФБ, n=15
ИЦП, г/л	0,42±0,17	0,33±0,14 P <sub>1</sub> <0,05	0,34±0,16 P <sub>1</sub> =0,058	0,45±0,14 P <sub>3</sub> =0,056	0,35±0,16 P <sub>1</sub> =0,075
СИЕ, г/л	2,76±0,74	2,83±0,63 P <sub>2</sub> <0,05	3,53±0,99 P <sub>1</sub> <0,05	2,29±0,97	2,80±1,41
ИП, усл.ед.	0,26±0,66	0,33±0,49 P <sub>2</sub> <0,05	1,31±1,25 P <sub>1</sub> <0,05	0,75±1,38	0,72±1,31

*Примечание* – P<sub>1</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;

P<sub>2</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “тяжелыми” формами эндометриоза;

P<sub>3</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “легкими” формами эндометриоза;

P<sub>4</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Из показателей ингибиторного потенциала отмечена тенденция к снижению активности АПИ у больных с “легкими” формами эндометриоза в сравнении со здоровыми женщинами (P=0,057). У больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза выявлено повышение активности МГ на 62,1 % в сравнении с уровнем контрольной группы (2,48±0,76 г/л при 1,53±0,39 г/л у здоровых женщин) и на 34,3 % в сравнении с уровнем у больных ТПФБ (1,63±0,67 г/л). Уровень МГ у больных с “легкими” формами эндометриоза (1,96±0,66 г/л) занимал промежуточное положение между его значениями у здоровых женщин (1,53±0,39 г/л, P=0,070) и у больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза (2,48±0,76, P=0,071). Активность ИЦП была снижена на 21,4% в группе больных с минимальным распространением эндометриоидных очагов в сравнении со здоровыми женщинами. У больных с распространенным процессом отмечена лишь тенденция к повышению ИЦП (P=0,058). Такая же тенденция отмечена и у больных с ТПФБ (P=0,075). При проведении сравнительного анализа активности ИЦП нами выявлена тенденция к ее повышению в группе больных с эндометриоидными кистами яичников в сравнении с больными “легкими” формами эндометриоза (P=0,056).

О напряженности системы протеолиза перитонеальной жидкости у больных с различной степенью распространения наружного генитального эндометриоза мы судили на основании анализа интегральных показателей протеиназно-ингибиторного потенциала – СИЕ и ИП. У больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза СИЕ была повышена на 27,9% в сравнении со здоровыми женщинами в основном за счет роста активности МГ. У этих больных выявлено повышение и ИП. Причем ИП был повышен в 5 раз в срав-

нении с уровнем в контрольной группе. У больных с “легкими” формами распространения эндометриоза установлено снижение и СИЕ и ИП в сравнении с больными “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза (в 1,2 и 4 раза соответственно). В отличие от больных эндометриозом, при анализе интегральных показателей у больных ТПФБ не установлено отличий ни СИЕ, ни ИП в сравнении со здоровыми женщинами.

При выявлении корреляционных связей между протеиназами и ингибиторами перитонеальной жидкости установлено, что у больных с “легкими” и “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза такие связи отсутствуют. У здоровых женщин выявлена средней силы положительная корреляционная связь между МГ и ОПА ( $r=0,68$ ,  $P<0,05$ ) и такая же по силе, но обратной направленности между АПИ и ИЦП ( $r= - 0,74$ ,  $P<0,05$ ). У больных с эндометриоидными кистами яичников регулирующее влияние на ферментативную активность имеет ИЦП (ИЦП–ОПА,  $r= - 0,77$ ,  $P<0,05$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у больных наружным генитальным эндометриозом в начальной стадии развития заболевания на первый план выступает дефицит ингибиторного потенциала на локальном уровне. В перитонеальной жидкости при прогрессировании и распространении процесса наблюдается активация протеолитических процессов на фоне напряжения ингибиторного потенциала. У больных ТПФБ имеются отличия в ингибиторном потенциале перитонеальной жидкости в сравнении с больными эндометриозом (МГ снижен на 34,3%) и здоровыми женщинами (тенденция к снижению ИЦП,  $P=0,075$ ). Ферментативная активность перитонеальной жидкости здоровых женщин, больных с ТПФБ и эндометриоидными кистами в группах существенно не отличалась.

При определении диагностической и прогностической значимости результатов изучения протеиназно-ингибиторного потенциала перитонеальной жидкости при различных формах наружного генитального эндометриоза было установлено, что уровни ОПА  $> 2,65$  ммоль/л·с и МГ  $> 1,92$  г/л являются специфическими маркерами наружного эндометриоза и могут быть применены в качестве диагностических тестов “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза (таблица 2).

Таблица 2

**Диагностические показатели “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза**

Наименование показателя	Показатель	Специфичность, %	Чувствительность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
ОПА, ммоль/л·с	$> 2,65$	92	65	65	92
МГ, г/л	$> 1,92$	92	72	69	93

Как видно из представленных данных, при уровне ферментативной активности перитонеальной жидкости более 2,65 ммоль/л·с специфичность предложенного диагностического метода составила 92%, чувствительность 65%. Отмечена высокая прогностическая ценность отрицательного результата – 92%, при удовлетворительном показателе прогностической ценности положительного результата – 65%. Кроме ОПА в качестве диагностического критерия может быть использован и МГ. При активности ингибитора более 1,92 г/л установлена высокая специфичность метода – 92%, при сопоставимом уровне прогностической ценности отрицательного результата в 93%. Чувствительность и прогностическая ценность положительного результата соответственно составили 72 и 69%.

Ингибиторный потенциал перитонеальной жидкости (МГ) может быть использован в качестве дифференциально-диагностического маркера “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза и ТПФБ (таблица 3).

Таблица 3

**Дифференциально-диагностический показатель “тяжелых” форм эндометриоза и ТПФБ**

Наименование показателя	Показатель	Специфичность, %	Чувствительность, %	прогностическая ценность положительного результата, %	прогностическая ценность отрицательного результата, %
МГ, г/л	> 1,72	83	60	79	67

Ингибиторной активности МГ более 1,72 г/л соответствуют высокий уровень специфичности и прогностической ценности положительного результата – 83 и 79% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата составила 67% при чувствительности метода равной 60%, что позволяет рекомендовать определение указанного параметра с целью дифференциальной диагностики наружного эндометриоза и ТПФБ.

Таким образом, определение ферментативной активности и активности МГ в перитонеальной жидкости может быть использовано в качестве метода дооперационной диагностики и дифференциальной диагностики наружного генитального эндометриоза, характеризующийся высокой диагностической значимостью.

Нами впервые была исследована активность СП, ЦП и ИСП в ткани яичника больных с различной степенью распространения эндометриоза (таблица 4). Как видно из представленных данных, активность СП была максимально выражена в неизменной ткани яичника у больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза, в меньшей степени у больных с эндометриоидными кистами яичников. При этом у больных с множественной локализацией очагов эндометриоза активность СП была выше, чем у здоровых

женщин в 5,8 раза, у больных с эндометриоидными кистами яичников – в 5,1 раза.

Таблица 4

**Активность протеиназ и их ингибиторов в ткани яичника**

Наименование показателя	Исследуемая группа				
	здоровые, n=19	“легкие” формы, n=13	“тяжелые” формы, n=22	эндометриоидная киста, n=11	ТПФБ, n=15
СП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,16±0,21	0,27±0,35	0,92±1,33 P <sub>1</sub> <0,05	0,81±0,84 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>3</sub> =0,057	1,12±1,64 P <sub>1</sub> <0,05
ИСП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,61±0,80	0,89±1,09 P <sub>2</sub> <0,05	0,36±0,33	0,16±0,22 P <sub>1</sub> =0,085 P <sub>3</sub> <0,05	0,22±0,30
ЦП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,19±0,22	0,15±0,19	0,22±0,39	0,79±1,73	-

*Примечание* – P<sub>1</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;

P<sub>2</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “тяжелыми” формами эндометриоза;

P<sub>3</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “легкими” формами эндометриоза.

Кроме того, у больных с эндометриоидными кистами яичников отмечена тенденция к повышению СП в сравнении с больными с “легкими” формами распространения наружного генитального эндометриоза (P=0,057), у которых активность сериновых протеиназ не имела статистически значимых отклонений от уровня контрольной группы. Протеолитическая активность ткани яичника у больных с ТПФБ была в 7 раз выше в сравнении со здоровыми женщинами.

ИСП у больных с эндометриоидными кистами яичников имел тенденцию к снижению в сравнении со здоровыми женщинами (P=0,085), а в сравнении с больными с “малыми” формами эндометриоза был снижен в 5,6 раз. У больных с “легкими” формами эндометриоза активность ИСП была в 2,5 раза выше (0,89±1,09 ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup>), чем у больных с “тяжелыми” формами наружного эндометриоза (0,36±0,33 ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup>). То есть, минимальная активность ингибитора СП сопровождалась максимальной активностью самих СП в ткани яичника больных с прогрессирующим течением заболевания – при “тяжелых” формах и эндометриоидных кистах яичников. Активность ЦП была стабильной во всех исследуемых группах, за исключением больных с эндометриоидными кистами яичников, где она составила 0,79±1,73 ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup> (P>0,05).

При анализе корреляционных взаимоотношений между изучаемыми протеиназами и их ингибиторами в ткани яичника у больных эндометриозом уста-



новлено, что в отличие от здоровых женщин (ЦП–ИСП,  $r=0,70$ ,  $P<0,05$ ) у больных с “легкими” формами такие связи отсутствовали. При этом у больных с “тяжелыми” формами эндометриоза положительная корреляционная связь между ЦП и ИСП была сохранена и даже усилена ( $r=0,97$ ,  $P<0,05$ ). У больных с эндометриоидными кистами яичников установлена положительная связь средней силы между СП и ЦП ( $r=0,69$ ,  $P<0,05$ ).

Таким образом, исследование протеолитического баланса ткани яичника у больных с различной степенью распространения наружного генитального эндометриоза выявило активацию серинового протеолиза у больных с распространенной формой эндометриоза, вероятно, за счет угнетения активности соответствующих ингибиторов. У больных с минимальными проявлениями эндометриоза, наоборот, выявлена активизация ингибиторного потенциала. Цистеиновый протеолиз был интактным до стадии формирования эндометриоидных кист яичников. Возможно, цистеиновый потенциал определяет преимущественно разрушение ткани яичника, а сериновый – инвазивный рост эндометриоза.

### **Заключение**

1. Начальные стадии развития наружного генитального эндометриоза характеризуются дефицитом в перитонеальной жидкости универсальных ингибиторов протеиназ – ИЦП, АПИ. При прогрессировании процесса выявлена резкая активация напряженности протеолитической системы – активация ОПА на фоне усиления активности МГ.

2. Установлено, что уровень МГ  $> 1,75$  г/л и ОПА  $> 0,78$  ммоль/л·с является диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза. Уровень МГ  $> 1,56$  г/л в перитонеальной жидкости является дифференциально-диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза и трубно-перитонеального фактора бесплодия.

3. Прогрессирование наружного генитального эндометриоза сопровождалось угнетением активности ингибиторов СП ткани яичника, что, соответственно, приводило к резкой активации СП. Последний может играть роль в инвазивном росте эндометриоидных гетеротопий.

### **Литература**

1. Адамян, А.В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / А.В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 22–25.

2. Берегова, Ю.П. Діагностика та профілактика початкових форм ендометріозу у жінок в умовах агресивних факторів навколишнього середовища/ Ю.П. Берегова, К.Ф. Ковшар // Зб.наук.праць / Асоціація акушерів-гінекологів України; под науч. ред. А.Я. Сенчук. – Київ, 2006. – С. 44–47.

3. Дивакова, Т.С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: Дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Витебск, 2000. - 199с.

4. Кирпиченок, Л.Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / Л.Н. Кирпиченок, А.Н. Косинец – Витебск: ВГМУ, 2003. – 409 с.

5. Кулаков, В.И. Дискуссионные вопросы оперативной гинекологии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // Международный конгресс по эндометриозу с кур-

сом эндоскопии: материалы и тезисы, Москва, 22-26 апр. 1996г./ Российская акад. мед. наук; редкол.: В.И. Кулаков [и др.]. – Москва, 1996. – С. 17–27.

6. Радецкая, Л.Е. Эндометриозная болезнь (патогенез, диагностика, лечение) / Л.Е. Радецкая, Л.Я. Супрун – Витебск: ВГМУ, 2000. – 112 с.

7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

8. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева [и др.]; под ред. Е.М. Вихляевой. – Москва: Мед. информ. агенство, 1997. – 768 с.

9. Способ выделения катепсина В из ткани почки: а.с. 1286626 СССР, МКИ С 12 N 9/50/ Л.Н. Кирпиченко, И.Г. Щербак; ВОДНМИ. – № 3926890/28-14; заявлено 21.05.85; опубл. 31.01.87, Бюл. N 4 // Открытия. Изобретения. – 1987. – № 4. – С. 100.

10. Хватов, В.Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В.Б. Хватов, Т.А. Белова; МЗ РСФСР.- Москва, 1981.- 16 с.

11. A proposed classification of pelvic endometriosis / A.A. Acosta [et al.] // *Obstet. and Gynec.* – 1973. – Vol. 42, № 1. – P. 19– 25.

12. Fabre, V. Endometriose et sterilité / V. Fabre, M. Camus, P.Devroey // *Rev. Prat.* – 1999. – Vol. 49, №3. – P. 279– 281.

13. Lenney, J.F. Cysteine proteinase inhibitors in mammalian plasma/ J.F. Lenney // *Proteinase Inhibitors: Med. and Biol. Aspects.* – Tokyo, Berlin: 1983. – P.113-123.

14. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 193. – P. 265-275.