

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.14-006.55-031.14-091.8-078.33

Коган Е.А.¹, Парамонова Н.Б.¹, Шкляр А.А.², Файзуллина Н.М.², Адамян Л.В.²

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОЧАГОВОЙ, УЗЛОВОЙ И ДИФFUЗНОЙ ФОРМ АДЕНОМИОЗА

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России», 119435, г. Москва; ²ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва

Для корреспонденции: Коган Елена Александровна — проф., д-р мед. наук, зав. каф. патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; koganevg@gmail.com

Цель исследования заключалась в изучении клинико-морфологических, иммуногистохимических особенностей и патогенетической взаимосвязи между очаговой, узловой и диффузной формами аденомиоза. Исследован операционный материал удаленных маток и их фрагментов. Выделены 3 группы пациенток: в 1-ю группу вошли 16 больных с очаговым аденомиозом, во 2-ю — 24 женщины с узловой формой аденомиоза, в 3-ю — 21 женщина с диффузной формой аденомиоза. Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, инструментальное и лабораторное исследование с целью верификации диагноза. Проведены макро- и микроскопическое, иммуногистохимическое исследования фрагментов ткани зоны эндометриодных гетеротопий, окружающего миометрия и эутопического эндометрия. Использованы антитела: Ki-67, PTEN, ER, PR («DAKO»), p16 («Roshe»). Установлено достоверное повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 параллельно со снижением уровня экспрессии PTEN, ER, PR от очаговой к узловой и диффузной формам аденомиоза. Таким образом, представляется возможным рассматривать очаговую, узловую и диффузную формы аденомиоза как формы-фазы аденомиоза, при этом по гистологическим характеристикам и изменению иммуногистохимических маркеров очаговая и узловая формы могут предшествовать диффузной форме аденомиоза, что также подтверждается обнаружением сочетания всех этих форм. Можно предположить, что диффузная форма аденомиоза обладает наиболее высоким потенциалом роста и распространения патологического процесса в матке.

Ключевые слова: формы-фазы аденомиоза; очаговый аденомиоз; узловой аденомиоз; диффузный аденомиоз; антитела ER, PR, Ki-67, PTEN.

Для цитирования: Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Шкляр А.А., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3 (1): 18—22. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-18-22

Коган Е.А.¹, Paramonova N.B.¹, Shklyar A.A.², Fayzullina N.M.², Adamyan L.V.²

CLINICAL-MORPHOLOGICAL FEATURES OF LOBULAR, NODULAR AND DIFFUSE FORMS OF ADENOMYOSIS

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; ²Academician V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics and Gynecology and Perinatology, Moscow, 117997, Russian Federation

The purpose of the study was to investigate clinical, morphological and immunohistochemical features and pathogenetic interrelationship between focal, nodular and diffuse forms of adenomyosis. There was investigated surgical samples of removed uterines and their fragments; patients were divided into 3 groups, the 1st group was consisted of 16 cases with focal adenomyosis, the 2nd — 24 females with nodular form of adenomyosis, the 3rd — 21 female with diffuse form of adenomyosis. All patients were underwent general clinical examination, instrumental and laboratory observation with the aim of the verification of the diagnosis. There were executed macro- and microscopic immunohistochemical investigations of fragments of the tissue from the zone of endometrioid heterotopias, surrounding myometrium and eutopic endometrium. There were used antibodies: Ki-67, PTEN, ER, PR («DAKO»), p16 («Roshe»). There was established the significant increase in the expression of proliferation marker Ki-67, in parallel with a decrease in the expression level of PTEN, ER, PR from the focal to the nodular and diffuse forms of adenomyosis. Thus it seems to be possible to consider focal, nodular and diffuse forms of adenomyosis as forms-phases of adenomyosis, that according both to histological characteristics of adenomyosis and immunohistochemical markers of focal and nodular forms may antedate the diffuse form of adenomyosis, that is also confirmed by the detection of a combination of all of these forms. Diffuse form of adenomyosis can be assumed to have the highest potential for the growth and dissemination of the pathological process in the uterine.

Keywords: forms-phases of adenomyosis; focal adenomyosis; nodular adenomyosis; diffuse adenomyosis; antibodies ER, PR, Ki-67, PTEN.

For citation: Kogan E.A., Paramonova N.B., Shklyar A.A., Fayzullina N.M., Adamyan L.V. Clinical-morphological features of lobular, nodular and diffuse forms of adenomyosis. *Arkhiv Akusherstva I Ginekologii im. V.F. Snegiryova (V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal)*. 2016; 3(1): 18—22. (In Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-18-22

For correspondence: Elena A. Kogan, MD, PhD, DSci., Professor, Head of the Department of pathological anatomy; koganevg@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Аденомиоз остается актуальной проблемой медицины в связи с ростом заболеваемости, трудностью диагностики и отсутствием ясности в понимании его патогенеза. Аденомиоз в настоящее время рассматривается как опухолеподобное состояние, при котором железы эндометриального типа с окружающей их цитогенной стромой располагаются в миометрии, при этом окружающий миометрий подвергается гиперплазии и гипертрофии, что приводит к увеличению матки [1]. Различают 4 степени аденомиоза в зависимости от глубины распространения патологического процесса в толщу миометрия, а также 3 клинико-морфологические формы — очаговый, диффузный и узловой аденомиоз. При этом разные авторы часто используют и различную терминологию [2, 3]. Несмотря на большое количество исследований, остаются неясными следующие вопросы: какой патогенез каждой из форм аденомиоза, являются ли они самостоятельными заболеваниями или между ними имеется взаимосвязь. Ответить на эти вопросы можно с помощью комплексного морфологического и молекулярно-биологического исследования аденомиоза с изучением его молекулярного профиля.

Цель исследования — изучение клинико-морфологических, иммуногистохимических особенностей и патогенетической взаимосвязи между очаговой, узловой и диффузной формами аденомиоза.

Материал и методы

Исследован операционный материал удаленных маток и их фрагментов пролиферативной стадии менструального цикла, полученный от 61 женщины, больной аденомиозом и находившейся на лечении в ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2011—2013 гг. Возраст больных составил от 28 до 56 лет. Средний возраст 34 года. Всем больным проведены комплексное клинико-лабораторное и ультразвуковое исследования. Выделены 3 группы пациенток: 16 больных с очаговым аденомиозом (1-я группа), 24 женщины с узловой формой аденомиоза (2-я группа) и 21 с диффузной формой аденомиоза (3-я группа). Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, инструментальное и лабораторное исследования с целью верификации диагноза. Во всех группах женщины получали гормональную терапию по поводу эндометриоза, которая была отменена за 6 мес до оперативного лечения. Решение об оперативном лечении принимали на основании оценки клинического состояния и отсутствия эффекта от предшествующей терапии. Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение.

Проведено макро- и микроскопическое исследование кусочков ткани зоны эндометриоидных гетеротопий, окружающего миометрия и эутотопического эндометрия. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному протоколу. Использованные антитела: Ki-67, PTEN, ER, PR («DAKO»), p16 («Roshe»). Ставили позитивные и негативные контрольные реакции. Результаты иммуногистохимических реакций оценивали в процентах окрашенных клеток, для эстрогеновых и прогестероновых рецепторов — в процентах по методике Histo-Score.

Статистический анализ. В работе были применены следующие методы обработки данных: критерий Шапиро—Уилка, сравнительный анализ переменных с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна—Уитни, ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для автоматизации статистической обработки использовали статистический пакет Statistica для Windows 8.0.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторные данные. Симптомы у пациенток с аденомиозом очень неспецифичны и чаще всего представлены нарушениями менструального цикла, такими как скудные кровянистые выделения в виде «мазни» до и после менструации (76,9, 77,1 и 77,3% в 1, 2 и 3-й группах соответственно). Перименструальные и межменструальные кровянистые выделения, обильные, болезненные менструации значительно чаще регистрировали в группе пациенток с очаговой и узловой формами аденомиоза (71,9 и 80,8% соответственно) по сравнению с группой больных с диффузной формой аденомиоза — 54,5% ($p < 0,05$). Средняя длительность заболевания у обследованных пациенток значительно различалась: в 1-й и 2-й группах она составила $3,4 \pm 1,2$ года, в 3-й группе — $6,2 \pm 1,1$ года ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность лечения во всех группах исследования составила $8,2 \pm 3,4$ мес. Большинство пациенток принимали комбинированные оральные контрацептивы. Несколько меньше пациенток лечились гестагенами. У большинства из них на фоне лечения были отмечены регресс симптомов и жалоб, уменьшение болей и менструальной кровопотери. Причем эффективность различных групп препаратов была сопоставима. Однако после прекращения применения препаратов симптомы возобновлялись, в связи с чем пациенток направляли для хирургического лечения в ФГБНУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. На сомнительную и временную эффективность различных методов консервативного лечения указывают многие ученые, занимающиеся этой проблемой [4—7].

В 11 (15%) случаях узловой процесс не был верифицирован при ультразвуковом исследовании. У 12% женщин узловой аденомиоз маскировался за диффузными изменениями в миометрии, а у 2,7% миометрий был описан как структура без патологических изменений. Таким образом, у 1/3 пациенток с узловой формой аденомиоза диагноз не был подтвержден на дооперационном этапе. У 26,7% больных диагноз впоследствии

был уточнен при магнитно-резонансной томографии, у 4% узловых аденомиоз стал случайной находкой во время операции.

Морфологические особенности форм аденомиоза

Макроскопическая характеристика. При очаговом аденомиозе тело матки несколько увеличено в размерах, в миометрии определяется 1 или нескольких участков светло-серого цвета неправильной формы размером 0,5—1,5 см без четких границ. При узловом аденомиозе тело матки увеличено, неправильной формы; в толще миометрия выявляются округлые образования без четко выраженных границ размером 2—5 см плотной консистенции светло-серого цвета, слоистого или ячеистого вида с наличием «глазков» и кист с геморрагическим содержимым. В 5 случаях узлы аденомиоза имели размытые контуры за счет распространения эндометриодной ткани в прилежащий миометрий и приобретали черты диффузного аденомиоза. При диффузном аденомиозе тело матки принимает шаровидную или грушевидную форму, значительно увеличено в размерах; стенки матки утолщены (3,5—8 см в нашем исследовании) за счет наличия крупных уплотненных участков белесовато-сероватого цвета без четких границ, ячеисто-волокнистого или губчатого вида с «глазками» и кистами с темно-красной жидкостью. Окружающая эти участки ткань миометрия сдавлена.

Микроскопическая характеристика. При очаговом аденомиозе в подслизистом, реже в сосудистом слое миометрия определяются островки эндометриодной ткани, состоящие из одной или нескольких желез, окруженных цитогенной стромой, с признаками перифокальной гипертрофии и гиперплазии клеток миометрия (рис. 1, а; см. 3-ю полосу обложки). Строение эндометриодной ткани в 10 случаях соответствовало эндометрию стадии пролиферации, в 2 — гиперпластическому эндометрию, в 4 наблюдениях признаки функциональной активности отсутствовали, что позволило нам говорить об активном и неактивном очаговом аденомиозе.

При микроскопическом исследовании узловых форм аденомиоза показано, что узел аденомиоза представлен очагами эндометриодной ткани, окруженными пучками гиперплазированных и гипертрофированных гладкомышечных клеток, в то время как по периферии он окружен нормальными неизменными миоцитами. (рис. 1, б; см. 3-ю полосу обложки). Эндометриодная ткань в узлах имела различное строение. Определялись очаги со структурой, соответствующей стадиям пролиферации, секреции; очаги с признаками гиперплазии и атрофии эндометриодной ткани.

При диффузном аденомиозе железы эндометриодных гетеротопий располагаются хаотичным образом: по одной и (или) в виде скоплений, окружены эндометриодной стромой, которая в виде септ пронизывает окружающий миометрий (рис. 1, в, г; см. 3-ю полосу обложки). Вокруг эндометриодной ткани определяет-

ся выраженная гиперплазия и гипертрофия миоцитов; гладкомышечные клетки формируют крупные преимущественно концентрически расположенные пучки. В эндометриодных гетеротопиях и в прилежащем миометрии отмечено нарушение микроциркуляции с явлениями застоя и полнокровия сосудов. Все эндометриодные очаги были расценены как активные.

В зависимости от состояния (степени активности) эндометриодной ткани узлы аденомиоза были определены как активные, неактивные и комбинированные. Активные узлы представлены очагами аденомиоза пролиферативного или гиперпластического типа. В неактивных узлах аденомиоза железистый и стромальный компоненты эндометриодной ткани имели признаки атрофии. При комбинированном варианте узел содержал как активные, так и неактивные очаги эндометриодной ткани.

Таким образом, при очаговой форме аденомиоза 75% составили активные очаги и 25% — неактивные, при узловых формах 60% — активные, 20% — неактивные и 20% — комбинированные, при диффузной форме все очаги были расценены как активные.

Иммуногистохимическая характеристика

Экспрессия эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов. При оценке гормонального статуса уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в эпителиальных и стромальных клетках эндометриодных гетеротопий при всех формах аденомиоза был ниже, чем в эутопическом эндометрии ($p < 0,05$; рис. 2, а, б). Сравнение экспрессии рецепторов при разных формах аденомиоза показало, что уровень экспрессии и эстрогеновых, и прогестероновых рецепторов как в клетках эпителия и стромы гетеротопий, так и в окружающем миометрии прогрессивно снижается в ряду «очаговый, узловый, диффузный аденомиоз» ($p < 0,05$). При сравнении показателей экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эутопическом эндометрии выявлено снижение экспрессии рецепторов обоих типов во всех структурах у больных с диффузным аденомиозом. Можно предположить, что эндометриодная ткань становится менее зависимой от гормональной регуляции и эта зависимость продолжает нивелироваться по мере прогрессирования процесса. Индекс соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов составил 1,3, что характерно для пролиферирующего или гиперпластического эндометрия.

Экспрессия PTEN. Экспрессия PTEN в эпителии и строме гетеротопий всех форм аденомиоза была ниже, чем в эутопическом эндометрии ($p < 0,05$; рис. 2, в). При диффузном аденомиозе уровень экспрессии PTEN в стромальных и эпителиальных клетках гетеротопий и в прилежащем миометрии был достоверно ниже, чем при очаговой и узловых формах аденомиоза ($p < 0,05$). Потеря PTEN клетками эндометриодных гетеротопий говорит о нарушении процессов регуляции клеточного деления и апоптоза и обуславливает риск канцерогенеза.

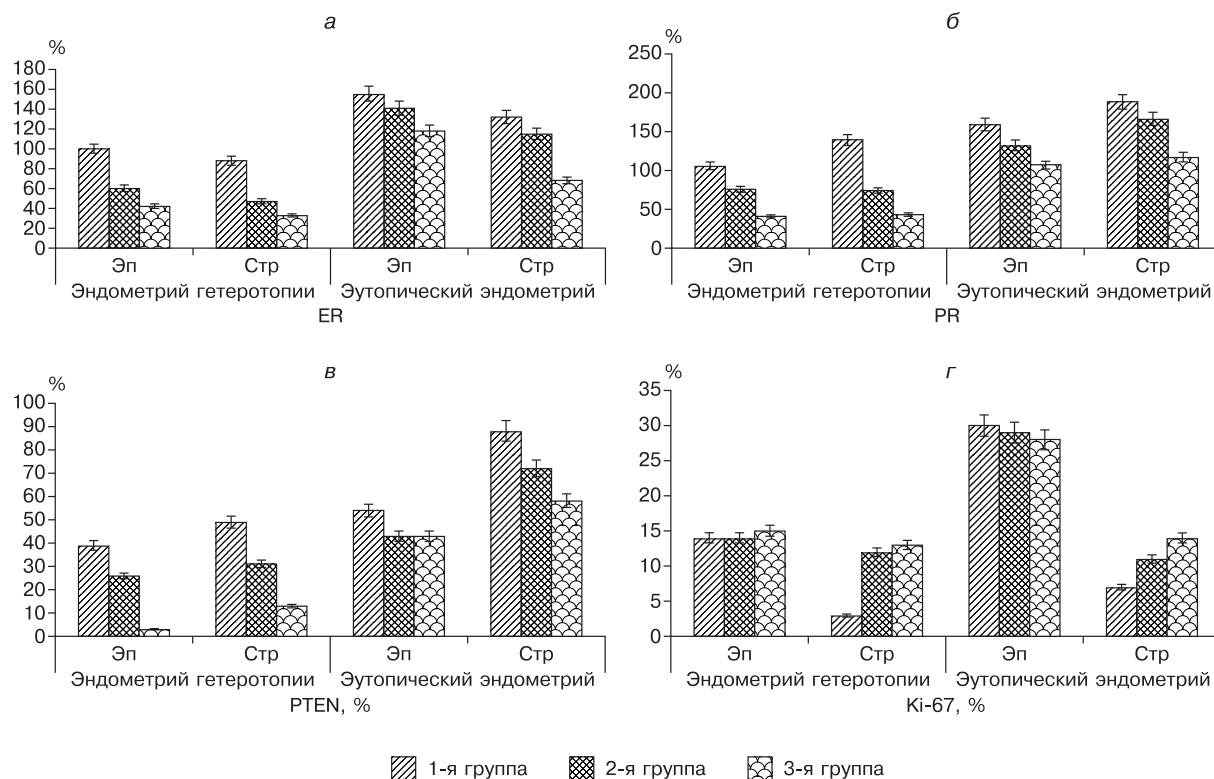


Рис. 2. Молекулярный профиль очагового, узлового и диффузного аденомиоза и атипичного эндометрия:

а — экспрессия эстрогеновых рецепторов; б — экспрессия прогестероновых рецепторов; в — экспрессия PTEN; г — экспрессия Ki-67. Эп — эпителиальные клетки; Стр — стромальные клетки; ER — эстрогеновые рецепторы; PR — прогестероновые рецепторы.

Экспрессия Ki-67%. Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в эпителии и строме атипичного эндометрия был более высоким, чем в эпителии и строме эндометриодных гетеротопий всех форм аденомиоза ($p < 0,05$). Оценка экспрессии маркера Ki-67 выявила, что его уровень в эпителии гетеротопий и прилежащем миометрии был одинаковым при всех формах аденомиоза. В то же время различия по экспрессии маркера обнаружены в строме эндометриодных гетеротопий: наиболее высокий уровень экспрессии отмечался при диффузной форме по сравнению с узловой и очаговой ($p < 0,05$; рис. 2, г). Можно предположить, что диффузная форма является результатом прогрессирования узловой и очаговой форм аденомиоза.

Данные клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования показали, что очаговая, узловая и диффузная формы аденомиоза в целом не различаются по клиническим проявлениям и ответам на консервативную терапию. Однако нами было отмечено, что ультразвуковое исследование при диффузной форме аденомиоза более информативно, чем при узловой, и позволяет правильно верифицировать патологическое состояние более чем в 90% случаев.

В результате иммуногистохимического исследования отмечена четкая тенденция к снижению экспрессии ER и PR в очагах аденомиоза, что наиболее выражено при диффузной форме аденомиоза по сравнению с узловой и очаговой, что указывает на приобретение очагами эндометриодных гетеротопий некоторой автономности роста, отчасти независимой от эндокрин-

ного влияния. Сходные изменения в гетеротопических очагах аденомиоза отметила и группа ученых из Великобритании [8]. При этом экспрессия маркера пролиферации Ki-67 увеличивается в строме гетеротопий от очаговой, узловой к диффузной форме аденомиоза.

Во всех исследованных структурах очагового, узлового и диффузного аденомиоза выявлено достоверное снижение экспрессии антионкогена PTEN. Известно, что фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) подавляет рост опухоли, регулирует процессы клеточного деления и апоптоза. Потеря функции PTEN делает клетки менее чувствительными ко многим апоптогенным стимулам и ведет к стимуляции клеточной пролиферации. Кроме того, по данным ряда исследований, PTEN участвует в регуляции адгезии и миграции клеток [9, 10]. Мутации и делеции кодирующего гена *PTEN*, приводящие к снижению его экспрессии и активности, обнаруживаются во многих опухолях человека, в том числе новообразованиях женской репродуктивной системы, в связи с чем в настоящее время многие исследователи рассматривают белок PTEN в качестве одного из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [10].

Согласно мнению Н. Сакмак и соавт., фосфатаза PTEN (или) кодирующий данный фермент ген являются чрезвычайно перспективными и многообещающими молекулярными мишенями в таргетной терапии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов (гиперплазия эндометрия, генитальный эндометриоз) и профилактике рака эндометрия [11].

В нашем исследовании показано, что у больных с диффузной формой аденомиоза по сравнению с пациентками с узловой и очаговой формами аденомиоза происходит значительное снижение активности антионкогена PTEN, наиболее выраженное в эпителии гетеротопий (в 10 раз). При этом в тканях всех форм аденомиоза экспрессия PTEN снижена по сравнению с тканями эутопического эндометрия. Учитывая функции этого белка, можно прийти к заключению, что в патогенезе аденомиоза играет роль не столько избыточная пролиферация ткани эндометрия, сколько нарушение процесса апоптоза. Прогрессивное снижение уровня экспрессии гена *PTEN*, а также прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ряду: эндометрий — очаговый аденомиоз — узловой аденомиоз — диффузный аденомиоз позволяет выдвинуть предположение о стадийности патологического процесса, когда первым этапом в развитии заболевания является очаговый аденомиоз, который в последующем трансформируется в узловой и диффузный. Можно предположить, что формирование узлового аденомиоза происходит при экспансивном характере роста единичного эндометриоидного очага, в то время как диффузный аденомиоз может формироваться двумя путями: при прогрессировании узлового аденомиоза или более агрессивном, инфильтративном росте одного или нескольких фокусов очагового аденомиоза.

Таким образом, представляется возможным рассматривать очаговую, узловую и диффузную формы аденомиоза как формы-фазы аденомиоза, при этом по гистологическим характеристикам и по изменению иммуногистохимических маркеров очаговая и узловая формы могут предшествовать диффузной форме аденомиоза, что также подтверждается обнаружением сочетания всех этих форм. При этом можно предположить, что диффузная форма аденомиоза обладает наиболее высоким потенциалом роста.

Заключение

Проведенное исследование позволяет поставить вопрос о месте аденомиоза (эндометриоза) среди общепатологических процессов. С одной стороны, это гетеротопия, происхождение которой до сих пор не установлено и, возможно, связано со стволовыми эндометриальными клетками, но с другой — очаги аденомиоза и эндометриоза обладают способностью к инвазивному росту [12, 13], а также приобретают относительную автономность роста, судя по их рецепторному статусу. Кроме того, накопление клеток за счет снижения процесса старения, а также уменьшение экспрессии гена-супрессора опухоли *PTEN* сближает эндометриоз с опухолью.

Все это позволяет думать, что эндометриоз можно рассматривать не только как нозологию, но и как одну из форм общепатологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондриков Н.И. *Патология матки*. М.: Практическая медицина; 2008.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. *Эндометриозы*. М.: Медицина; 2006.

3. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза. *Проблемы репродукции*. 2006;(3): 47—52.
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Клинико-генетические аспекты аденомиоза. *Акуш. и гин.* 1999;(3): 38—43.
5. Sasa H., Imai K., Suzuki A., Sei K., Makimura N., Furuya K. Comparison of low-dose dienogest with low-dose danazol for long-term treatment of adenomyosis. *Obstetr. and Gynecol.* 2014;123(Suppl. 1): 97S—8S.
6. Streuli I., Dubuisson J., Santulli P., de Ziegler D., Batteux F., Chapron C. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 6:1—14.
7. Zhou Y.F. Comprehensive understanding of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2013; 48(4):291—4.
8. Mehaseb M.K., Panchal R., Taylor A.H., Brown L., Bell S.C., Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil. And Steril.* 2011; 95(7):2228—35, 2235.e1.
9. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. В кн.: Заридзе Д.Г., ред. *Канцерогенез*. М.: Научный мир; 2000: 75—96.
10. Grunwald V., DeGraffenried L., Russel D. et al. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002; 62: 6141—5.
11. Cakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immunoendocrine interactions in endometriosis. *Front. in Biosci.* 2009; El: 429—43.
12. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура Т.А., Файзуллина Н.М., Овакимян А.С., Адамян Л.В. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. *Арх. нарм.* 2014; 76 (6): 37—43.
13. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Низяева Н.В., Ежова Л.С., Файзуллина Н.М. Механизмы и пути генерализации эндометриоидной болезни. В кн.: *Материалы VII Международного конгресса по репродуктивной медицине*. М.; 2013 326—8.

REFERENCES

1. Kondrikov N.I. *Uterine Pathology [Patologiya matki]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2008. (in Russian)
2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *Endometriosis. [Endometriozy]*. Moscow: Meditsina; 2006. (in Russian)
3. Burlev V.A., Ilyasova N.A., Gavrilova T.Yu., Adamyan L.V. Additional criteria for evaluating the propagation stages of adenomyosis. *Problemy Reproduktsii*. 2006; (3): 47—52. (in Russian)
4. Adamyan L.V., Andreeva E.N. Clinical and genetic aspects of adenomyosis. *Akush. i gin.* 1999; 3: 38—43. (in Russian)
5. Sasa H., Imai K., Suzuki A., Sei K., Makimura N., Furuya K. Comparison of low-dose dienogest with low-dose danazol for long-term treatment of adenomyosis. *Obstetr. and Gynecol.* 2014; 123(Suppl. 1): 97S—8S.
6. Streuli I., Dubuisson J., Santulli P., de Ziegler D., Batteux F., Chapron C. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 6:1—14.
7. Zhou Y.F. Comprehensive understanding of adenomyosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2013; 48(4): 291—4.
8. Mehaseb M.K., Panchal R., Taylor A.H., Brown L., Bell S.C., Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil. and Steril.* 2011; 95(7):2228—35, 2235.e1.
9. Kopnin B.P. Tumoral suppressor and mutator genes. In: Zaridze D.G., Ed. *Carcinogenesis. [Kantserogenez]*. Moscow: Nauchnyy mir; 2000: 75—96. (in Russian)
10. Grunwald V., DeGraffenried L., Russel D. et al. Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2002; 62: 6141—5.
11. Cakmak H., Guzeloglu-Kayisli O., Kayisli U.A., Arici A. Immunoendocrine interactions in endometriosis. *Front. in Biosci.* 2009; El: 429—3.
12. Kogan E.A., Paramonova N.B., Demura T.A., Fayzullina N.M., Ovakimyan A.S., Adamyan L.V. The morphological substrate and pathogenetic mechanisms of pelvic pain syndrome in endometriosis. *Arkh. Pat.* 2014; 76 (6): 37—43. (in Russian)
13. Kogan E.A., Paramonova N.B., Nizyaeva N.V., Ezhova L.S., Fayzullina N.M. Mechanisms and ways of generalization endometrioid disease. In: *Proceedings of the VII International Congress on Reproductive Medicine. [Materialy VII Mezhduнародного kongressa po reproduktivnoj medicine]*. Moscow, 2013: 326—8. (in Russian)

Поступила 15.11.2015

Принята в печать 15.03.2016