

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АДЕНОМИОЗА

© М.А. Шалина¹, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.И. Абашова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Современные возможности диагностики аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 73–80. <https://doi.org/10.17816/JOWD69173-80>

Поступила: 24.12.2019

Одобрена: 20.01.2020

Принята: 10.02.2020

В статье представлены современные данные о диагностике и патогенетических механизмах развития аденомиоза. Освещены различные классификации заболевания. Отражена роль генетических и иммунологических факторов в развитии внутреннего эндометриоза. Приведены результаты отечественных и зарубежных исследований и описаны наиболее информативные неинвазивные маркеры диагностики аденомиоза.

Ключевые слова: аденомиоз; генитальный эндометриоз; переходная зона; соединительная зона; экспрессия окситоциновых рецепторов.

MODERN POSSIBILITIES FOR THE DIAGNOSIS OF ADENOMYOSIS

© M.A. Shalina¹, M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, E.I. Abashova

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. Modern possibilities for the diagnosis of adenomyosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):73-80. <https://doi.org/10.17816/JOWD69173-80>

Received: December 24, 2019

Revised: January 20, 2020

Accepted: February 10, 2020

This review article presents modern data on the diagnosis and pathogenesis of adenomyosis, various classifications of the disease being highlighted. The role of genetic and immunological factors in the development of internal endometriosis is discussed. The results of domestic and foreign studies are presented, with the most informative non-invasive markers for the diagnosis of adenomyosis described.

Keywords: adenomyosis; genital endometriosis; transition zone; junctional zone; oxytocin receptor expression.

Аденомиоз занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний. Аденомиоз часто сочетается с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), что свидетельствует об общности патологических процессов [1]. Несмотря на различные теории возникновения заболевания, а также открытие новых патогенетических механизмов, аденомиоз можно выделить в отдельную патологию [2–4]. Распространенность заболевания у женщин репродуктивного возраста составляет 5–10 % [5–7]. Более широкая верификация заболевания связана с использованием раз-

личных диагностических методов и критериев и с отсутствием специфической клинической картины. Трудности в диагностике возникают вследствие сочетания аденомиоза с другими гиперпластическими заболеваниями — миомой матки, гиперплазией эндометрия [8, 9]. Частота выявления внутреннего эндометриоза в дооперационном периоде составляет от 2,6 до 26,0 %. Диагностика основана на клинической картине и данных, полученных с помощью неинвазивных методов обследования [10]. К клиническим проявлениям аденомиоза относят различные варианты аномальных маточных кровото-

ний, болевой синдром, диспареунию, приводящие к достоверному снижению качества жизни [11–15]. Последние исследования показали, что аденомиозу подвержены и молодые женщины, у которых заболевание ассоциировано с бесплодием и невынашиванием беременности [13, 16, 17].

Существует несколько классификаций аденомиоза. Общепринятая классификация заболевания основана на распространенности эндометриодных гетеротопий, в соответствии с которой выделяют диффузную, узловую и очаговую формы. Необходимо отметить, что в 2016 г. на конгрессе по эндометриозу в Барселоне (SEUD) было принято решение к указанным классическим формам аденомиоза добавить и склеротическую форму [18]. В России широко применяют клинко-анатомические классификации эндометриоза тела матки, эндометриодных кист яичников и ретроцервикального эндометриоза [19, 20]. Клиническая классификация аденомиоза предусматривает четыре стадии распространения патологического процесса [19]:

- I стадия — гетеротопии аденомиоза располагаются только в подслизистом слое;
- II стадия — патологический процесс распространяется на мышечный слой;
- III стадия — патологический процесс занимает всю толщу миометрия, достигая серозного покрова матки;
- IV стадия — помимо матки в патологический процесс вовлекается париетальная брюшина и близлежащие органы.

Ультразвуковой метод широко используют в диагностике аденомиоза, но, по данным разных авторов, точность обнаружения заболевания колеблется от 20 до 86 % [18, 20]. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в миометрии выявляют следующие изменения: гиперэхогенные включения в стенках матки с диффузным хаотичным расположением, снижение эхогенности, утолщение субэндометриальной зоны, размытость или отсутствие четкой линии, изъеденность проекции базального слоя, асимметрию стенок матки более 3 мм, локальное утолщение стенки матки, эффект вертикальных полос [21]. По последним рекомендациям FIGO (2018), для диагностики аденомиоза при УЗИ матки предлагают оценивать состояние переходной зоны между эндометрием и миометрием [22]. Чувствительность трансвагинальной эхографии зависит от степени распространенности заболевания и мак-

симальна при III степени (92 %), средняя же точность УЗ-диагностики аденомиоза составляет 88,7 %, чувствительность — 91,5 %, а специфичность — 86 % [23].

В настоящее время для диагностики эндометриоза матки применяют не только УЗИ и гистероскопию, но и магнитно-резонансную томографию (МРТ) в силу неинвазивности и высокой информативности. Чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики аденомиоза достигает 95 % [20]. Преимуществом метода является стандартизация изображений, уточнение локализации, формы и распространенности процесса, возможность проведения дифференциальной диагностики между узловой формой аденомиоза с деформацией полости матки и субмукозным миоматозным узлом [20]. Точная информация о локализации узла, его размерах и кровоснабжении позволяет с максимальной эффективностью провести органосохраняющее оперативное лечение. Из недостатков МРТ можно отметить высокую стоимость, труднодоступность, что не позволяет использовать метод в качестве рутинного скрининга в диагностике заболевания.

С помощью МРТ удается наиболее четко выявить характерные для аденомиоза изменения структуры переходной зоны между эндометрием и миометрием. Термин «переходная зона» матки впервые появился в 1983 г. [24]. В исследовании с использованием МРТ авторы обнаружили участок с низким эхосигналом между эндометрием и миометрием. Это явление впоследствии назвали переходной зоной (junctional zone — JZ) [22, 25–28]. В патогенезе аденомиоза переходная зона играет значимую роль. В норме толщина ее составляет от 2,0 до 5,0 мм [29], изменяется в различные периоды жизни и под действием различных препаратов [25].

Увеличение JZ существенно при развитии аденомиоза, что служит предиктором заболевания [24, 30]. При диффузной форме аденомиоза наблюдается неравномерное утолщение зоны за счет локальной гиперплазии миоцитов, окружающих эндометриодные гетеротопии. Еще в 1999 г. С. Reinhold et al. установили, что аденомиоз диагностируется при толщине переходной зоны 12 мм и более [3]. Кроме того, толщина JZ увеличена в области дна матки по сравнению со стенками [25]. При исследовании сокращений JZ в неизменной матке и при аденомиозе в различные фазы менструального цикла выявлены достоверные отличия в амплитуде, частоте и направлении сокращений [31]. Так,

частота перистальтической активности в фолликулярную фазу менструального цикла в два раза выше у женщин с аденомиозом, чем у пациенток без данного заболевания [31]. X. Shen et al. [26] изучали экспрессию каннабиноидных рецепторов I и II типов в JZ у женщин с аденомиозом и без него и связь между уровнем их экспрессии и клиническими проявлениями заболевания. Ученые установили, что экспрессия каннабиноидных рецепторов I и II типов у женщин с аденомиозом достоверно выше. Существовала положительная корреляция между уровнем экспрессии каннабиноидных рецепторов II типа в переходной зоне и тяжестью дисменореи. Исходя из полученных данных можно предположить, что каннабиноидные рецепторы вносят свой вклад в патогенез дисменореи при аденомиозе, и их можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени [26].

По данным МРТ диагноз аденомиоза устанавливается в соответствии со следующими критериями [32]. При аденомиозе I степени обнаруживаются утолщение, «закругленность» переходной зоны до 0,5–0,8 см; трубчатые образования и/или кистозные полости в переходной зоне до 2 мм в диаметре, отдельные мелкие очаги или зоны неоднородной структуры в миометрии, мелкие кисты, расположенные непосредственно у переходной зоны, без четких контуров. При II степени аденомиоза к перечисленным выше изменениям добавляются увеличение матки за счет переднезаднего размера с разницей в толщине стенок более 5 мм, проникновение базального слоя эндометрия в миометрий более чем на половину толщины миометрия, увеличение количества и размера гетерогенных и кистозных включений в переходной зоне. Характерны также множественные очаги и кистозные полости в миометрии по МР-характеристикам, как и в базальном слое эндометрия. Выявляют кисты с геморрагическим содержимым на разных стадиях распада гемоглобина на T1-взвешенном изображении. Аденомиоз III степени по данным МРТ характеризуется еще большим увеличением размеров матки, проникновением эндометрия на всю толщу миометрия, образованием в нем гетерогенных зон и очагов различной формы и размера, формированием в переходной зоне множественных мелких кист и полостей диаметром 2 мм и более с геморрагическим содержимым или признаками кальцификации стенок крови. При IV степени распространенности

аденомиоза в патологический процесс вовлекается висцеральная и париетальная брюшина с формированием выраженного спаечного процесса. Матка имеет неровные, бугристые контуры за счет эндометриоидных гетеротопий на ее поверхности (очаги разной плотности МР-сигнала) — гипоинтенсивных неоднородных, совпадающих по плотности с эндометрием и переходной зоной. Выявляют кисты с повышенным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях, полостями разного диаметра, заполненными неоднородным геморрагическим содержимым.

В настоящее время многие исследователи сходятся во мнении о необходимости создания единой систематической классификации аденомиоза, в том числе с помощью различных методов визуализации [12–14]. Поиск новых патогенетических механизмов развития заболевания с целью прогнозирования темпов, характера и выраженности клинических проявлений представляет научный и практический интерес. Разработка единых критериев заболевания, возможно коррелирующих с различными фенотипами пациенток, приведет к большему пониманию патологического процесса и применению персонализированного подхода к лечению заболевания.

При аденомиозе по данным гистологического исследования выделяют четыре морфофункциональные формы: растущую, стабильную, регрессирующую и смешанную, что позволяет оценить особенности каждого случая и аденомиоза в целом [18]. Растущий аденомиоз представлен двумя морфофункциональными вариантами: пролиферирующим (24 %) и секреторным (до 2 %). Смешанный аденомиоз характеризуется одновременным существованием эндометриоидных гетеротопий с различным морфофункциональным состоянием и встречается у 60 % пациенток. Даже в пределах одного очага можно обнаружить гистологические проявления различных направлений эволюции аденомиоза, что отражает его волнообразное течение [18].

В настоящее время изучены иммунологические, иммуногистохимические аспекты и роль факторов ангиогенеза в патогенезе аденомиоза. При эндометриозе тела матки изменяется состав мононуклеаров периферической крови. В ряде работ на фоне снижения активности Т-клеточного иммунитета, подавления функции естественных киллеров (CD16⁺, CD56⁺) выявлена активация В-клеток [33–35].

Исследования же по оценке уровней IL-6, IL-16, TNF-альфа и LIF в периферической крови и перитонеальной жидкости, а также их экспрессии в образцах эндометрия у женщин с аденомиозом и НГЭ не дали специфических результатов, возможно, в связи с небольшой выборкой [36].

В настоящее время активно изучается роль генетических факторов в развитии аденомиоза [33, 37–39]. Так, установлена высокая частота заболевания у родственников первой линии и монозиготных близнецов. Исследовано большое количество факторов рецепторного статуса эктопического эндометрия и генетических аномалий клеток, но убедительных данных о роли конкретного гена в формировании аденомиоза не получено. Вызывает интерес экспрессия гена *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10). Продукт этого гена — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, для которой характерна антионкогенная активность. Мутации в гене *PTEN* приводят к развитию наследственных синдромов с возникновением множественных доброкачественных опухолей в различных органах и тканях [37]. Экспрессия гена *PTEN* снижается при развитии опухолевого процесса, а также в эндометриодных гетеротопиях [40] и эктопическом эндометрии при аденомиозе [17, 40]. Снижение уровня экспрессии *PTEN* может быть связано с мутацией как в самом гене, так и в промоторной области [41]. Результаты исследования Н. Ну et al. [42] показали, что экспрессия miR-17 была значительно повышена в тканях эндометрия пациенток с аденомиозом ($p < 0,05$). Экспрессия матричной РНК и белка *PTEN* была значительно ниже у пациенток с аденомиозом по сравнению с показателями пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). При подавлении экспрессии в клетках miR-17 экспрессия *PTEN* значительно увеличивалась ($p < 0,05$). Таким образом, экспрессия *PTEN* в эктопическом эндометрии при эндометриозе снижается. Однако нам не удалось найти в литературных источниках данных об уровне экспрессии этого антионкогена при разных формах аденомиоза.

Свой вклад в развитие аденомиоза вносит изменение экспрессии генов семейства факторов RAS и RASSF. Механизм их действия связан с нарушением клеточного цикла, неконтролируемой клеточной пролиферацией и влиянием на механизмы апоптоза. Запрограммированная гибель клеток в развитии аденомиоза играет

важную роль. Нарушение процессов апоптоза из-за изменений в функционировании различных маркеров приводит к выживанию клеток эндометрия в миометрии, гиперплазии миометрия и развитию различных форм аденомиоза [43]. К регуляторам процесса апоптоза, задействованным в развитии заболевания, относят Bcl-2, Ki-67 и др. Повышение экспрессии Bcl-2 приводит к устойчивости клеток к апоптозу. Маркер Ki-67 экспрессируется в ядрах пролиферирующих клеток, поэтому экспрессия его выше в функциональном слое эндометрия, чем в базальном. Повышение выработки Ki-67 достоверно чаще выявляют при аденомиозе, что служит своеобразным индикатором патологического процесса [9, 17, 43]. Более того, поскольку Ki-67 является маркером делящихся клеток, с его помощью можно прогнозировать риск рецидива различных онкологических заболеваний.

Большой интерес представляет экспрессия окситоциновых рецепторов (OXTR). Известно, что окситоцин является одним из самых важных медиаторов регуляции сократительной деятельности матки, и не только во время беременности. Вне беременности сокращения распространяются из переходной зоны, их амплитуда, частота и направление коррелируют с фазой менструального цикла [44, 45]. Кроме того, в течение менструального цикла распределение самих окситоциновых рецепторов может изменяться [28]. Y. Zhang et al. изучали экспрессию окситоциновых рецепторов переходной зоны в области дна и в зоне перешейка матки в различные фазы менструального цикла у женщин с аденомиозом и без него. Исследователи выявили нарушение экспрессии окситоциновых рецепторов при аденомиозе в различных отделах матки как в пролиферативной, так и в секреторной фазах менструального цикла [28, 46]. При оценке экспрессии OXTR в различных отделах матки обнаружена повышенная экспрессия в перешейке, которая приводит к увеличению сократимости в фазе пролиферации и достигает максимума в преовуляторный период фолликулярной фазы [47], что обеспечивает транспортировку сперматозоидов в цервикальный канал и далее в полость матки, поддержание давления в истмической части маточных труб для оплодотворения [47]. Напротив, более низкая экспрессия OXTR выявлена в перешейке матки в фазе секреции, что проявляется менее частыми и более слабыми сокращениями в этот период. К концу менстру-

ального цикла только одна четверть каждого нового сокращения достигает дна матки, что обуславливает минимальную сократительную активность миометрия в ответ на имплантацию эмбриона.

В настоящее время важно не только использование неинвазивных тестов, но и поиск новых маркеров как НГЭ, так и аденомиоза [5, 36, 48, 49]. Новые высокоэффективные малоинвазивные тесты, включающие визуализацию, генетические исследования, биомаркеры или микроРНК, могут стать основой для постановки диагноза без применения инвазивных методов диагностики заболевания. Несмотря на то что в настоящее время некоторые неинвазивные тесты широко изучаются, обладают многообещающим диагностическим потенциалом и включают современные методы с использованием тандемной масс-спектрометрии [5], в клинической практике пока не выделено специфических показателей для точной диагностики наружного и внутреннего эндометриоза.

Проведен систематический обзор, включавший большое количество отдельных исследований и данных метаанализа по выявлению роли отдельных факторов и их комбинации в развитии аденомиоза [48]. Изучены факторы ангиогенеза и роста, молекулы клеточной адгезии, молекулы репарации ДНК, гормональные, миогенные, нейрональные и опухолевые маркеры, маркеры воспаления. Однако, по результатам обзора, ни один из показателей не продемонстрировал достаточной точности и корреляции с развитием заболевания для использования в практической деятельности и клинической работе.

В другом обзоре [50] проанализированы базы данных и исследования с оценкой более 140 источников, включавших около 16 000 обследованных женщин. Выполнена оценка и определена значимость различных факторов в развитии НГЭ и аденомиоза, в том числе факторов ангиогенеза/роста, маркеров апоптоза, молекул клеточной адгезии, гормональных маркеров, маркеров иммунной системы и воспаления, окислительного стресса, микроРНК, маркеров опухолей и других белков. Однако из множества биомаркеров ни один не коррелировал с развитием заболеваний [50].

Таким образом, проведение новых исследований и поиск наиболее чувствительных, специфичных генетических, иммунологических, иммуногистохимических маркеров аденомиоза позволят более точно осуществлять диагности-

ку заболевания и будут способствовать развитию новых направлений в таргетной терапии заболевания.

Литература

1. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt052>.
2. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al.; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):103-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.12.010>.
3. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19(Suppl.):S147-160. https://doi.org/10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc13s147.
4. Sammour A, Pirwany I, Usbutun A, et al. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(4):213-216. <https://doi.org/10.1159/000068385>.
5. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, et al. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clin Proteomics*. 2019;16:14. <https://doi.org/10.1186/s12014-019-9235-3>.
6. Warren LA, Shih A, Renteira SM, et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol Med*. 2018;24(1):1. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0009-6>.
7. Manousopoulou A, Hamdan M, Fotopoulos M, et al. Integrated eutopic endometrium and non-depleted serum quantitative proteomic analysis identifies candidate serological markers of endometriosis. *Proteomics Clin Appl*. 2019;13(3):e1800153. <https://doi.org/10.1002/prca.201800153>.
8. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5926470. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>.
9. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демур Т.А., и др. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия // Архив патологии. – 2010. – Т. 72. – № 4. – С. 7–12. [Kogan EA, Niziaeva NV, Demura TA, et al. The morphological and immunohistochemical features of foci of adenomyosis: in its concurrence with endometrial adenocarcinoma. *Arkh Patol*. 2010;72(4):7-12. (In Russ.)]
10. Mehaseb MK, Bell SC, Brown L, et al. Phenotypic characterisation of the inner and outer myometrium in normal and adenomyotic uteri. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71(4):217-224. <https://doi.org/10.1159/000318205>.

11. Emmanuel I, Ochigbo A, Philip A, Nyam EY. Adenomyosis: a clinico-pathological study. *West Afr J Med*. 2019;36(1):88-92.
12. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. *Fertil Steril*. 2018;109(3):369-370. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.035>.
13. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8. pii: F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.1016/10.12688/f1000research.17242.1>.
14. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):380-388.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>.
15. Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, et al. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1341-1350. <https://doi.org/10.1111/aogs.13632>.
16. Harada T, Khine YM, Kaponis A, et al. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557-568. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000346>.
17. Шкляр А.А. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 113 с. [Shklyar AA. Diagnostika, khirurgicheskoye lecheniye i reabilitatsiya zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s uzlovoy formoy adenomioza. [dissertation] Moscow; 2015. 113 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005102626>. Ссылка активна на 14.12.2019.
18. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615 с. [Yarmolinskaya MI, Aylamazyan EK. Genital'nyy endometrioz. Razlichnyye grani problemy. Saint Petersburg: Eko-Vektor; 2017. 615 p. (In Russ.)]
19. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 317 с. [Adamyan LV, Kulakov VI. Endometriozy: rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Meditsina; 1998. 317 p. (In Russ.)]
20. Эндометриоз. Клинические рекомендации. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2016. – 52 с. [Endometrioz. Klinicheskiye rekomendatsii. Moscow: Rossiyskoye obshchestvo akusherov-ginekologov; 2016. 52 p. (In Russ.)]. Доступно по: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/endometrioz_13935/. Ссылка активна на 14.12.2019.
21. Барто Р.А., Чечнева М.А., Попов А.А., Камалова А.Н. Ультразвуковая диагностика в стадировании наружного генитального эндометриоза // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 131–141. [Barto RA, Chechneva MA, Popov AA, Kamalova AN. Diagnostic ultrasound in the staging of external genital endometriosis. *Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki*. 2019;9(1):131-141. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-1-131-141>.
22. Kinkel K, Ascher SM, Reinhold C. Benign disease of the uterus. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, ed. *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging – IDKD Book* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. Chapter 3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543803/>.
23. Демидов В.Н. Экстрагенитальный эндометриоз и его ультразвуковая диагностика // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 102–111. [Demidov V.N. Extragenital Endometriosis Ultrasound Diagnostics. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2010;(3):102-111. (In Russ.)]
24. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol*. 1983;141(6):1119-1128. <https://doi.org/10.2214/ajr.141.6.1119>.
25. Meylaerts LJ, Wijnen L, Grieten M, et al. Junctional zone thickness in young nulliparous women according to menstrual cycle and hormonal contraception use. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(2):212-220. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.10.013>.
26. Shen X, Duan H, Wang S, et al. Expression of cannabinoid receptors in myometrium and its correlation with dysmenorrhea in adenomyosis. *Reprod Sci*. 2019;26(12):1618-1625. <https://doi.org/10.1177/1933719119833483>.
27. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):248.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.06.006>.
28. Zhang Y, Yu P, Sun FJ, et al. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):412-418. <https://doi.org/10.1111/aogs.12595>.
29. Scoutt LM, Flynn SD, Luthringer DJ, et al. Junctional zone of the uterus: correlation of MR imaging and histologic examination of hysterectomy specimens. *Radiology*. 1991;179(2):403-407. <https://doi.org/10.1148/radiology.179.2.2014282>.
30. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):374-392. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms006>.
31. Richter ON, Bartz C, Dowaji J, et al. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri. *Hum Reprod*. 2006;21(1):36-45. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei295>.
32. Tamai K, Togashi K, Ito T, et al. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2005;25(1):21-40. <https://doi.org/10.1148/rg.251045060>.

33. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 349 с. [Yarmolinskaya MI. Genital'nyy endometrioz: vliyaniye gormonal'nykh, immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov na razvitiye, osobennosti techeniya i vybor terapii. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 349 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004804625>. Ссылка активна на 14.12.2019.
34. Hernández Guerrero CA, Tlapanco Barba R, Ramos Pérez C, et al. Endometriosis and discouragement of immunology cytotoxic characteristics. *Ginecol Obstet Mex.* 2003;71:559-574.
35. Szylo K, Tchorzewski H, Banasik M, et al. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis. *Mediators Inflamm.* 2003;12(3):131-138. <https://doi.org/10.1080/0962935031000134842>.
36. Özçelik K, Çapar M, Gazi Uçar M, et al. Are cytokine levels in serum, endometrial tissue, and peritoneal fluid a promising predictor to diagnosis of endometriosis-adenomyosis? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(4):569-572.
37. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):226-240. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2010.09.001>.
38. Jiang C, Gong W, Chen R, et al. RhoA/ROCK/ARHGAP26 signaling in the eutopic and ectopic endometrium is involved in clinical characteristics of adenomyosis. *J Int Med Res.* 2018;46(12):5019-5029. <https://doi.org/10.1177/0300060518789038>.
39. Tsai CL, Lee YS, Chao A, et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of stress-induced phosphoprotein 1 and endometriosis/adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(2):270-275. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.03.001>.
40. Govatati S, Kodati VL, Deenadayal M, et al. Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case-control study. *Hum Reprod.* 2014;29(2):324-336. <https://doi.org/10.1093/humrep/det387>.
41. Zhang H, Liu J, Zhao X, et al. Loss of PP2A and PTEN immunoprecipitation coexists with survivin overexpression in adenomyosis. *Reprod Biol.* 2014;14(3):200-205. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2014.04.004>.
42. Hu H, Li H, He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the PTEN gene to promote the occurrence and development of adenomyosis. *Exp Ther Med.* 2017;14(4):3805-3811. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5013>.
43. Yang JH, Wu MY, Chen CD, et al. Altered apoptosis and proliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis. *Hum Reprod.* 2007;22(4):945-952. <https://doi.org/10.1093/humrep/del493>.
44. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet.* 1995;346(8974):558-560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91387-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91387-4).
45. De ZD, Bulletti C, Farichin R, et al. Contractility of the non-pregnant uterus: the follicular phase. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:172-184. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03801.x>.
46. Huang M, Li X, Guo P, et al. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0220-7>.
47. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, et al. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2000;15(Suppl 1): 81-89. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.81.
48. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD012165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165>.
49. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric.* 2019;22(3):296-302. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1578743>.
50. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мария Александровна Шалина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>. SPIN-код: 6673-2660. E-mail: amarus@inbox.ru.

Maria A. Shalina — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5921-3217>. SPIN-code: 6673-2660. E-mail: amarus@inbox.ru.

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Елена Ивановна Абашова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-код: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. Scopus Author ID: 7801562649. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Elena I. Abashova — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Gynecology and Endocrinology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2399-3108>. SPIN-code: 2133-0310. **E-mail:** abashova@yandex.ru.