

УДК: 618.145-007.415-07

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ВНУТРЕННЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА — АДЕНОМИОЗА

© В. А. Печеникова¹, Р. А. Акопян¹, И. М. Кветной²¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург

■ Проведен клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 91 случая аденомиоза. Превалировал глубокий аденомиоз: частота III и IV степеней распространения процесса в толще миометрия составила 49,5 % (45 наблюдений) и 14,3 % (13 наблюдений) соответственно, I и II степеней — 4,3 % (4) и 31,9 % (29). Самой частой морфофункциональной формой при аденомиозе I–II степеней оказался стационарный (36,4 %). Экспрессия виментина — маркера мезенхимальной дифференцировки, обнаруженная в эпителиальном компоненте эндометриодных гетеротопий и в эутопическом эндометрии при аденомиозе, свидетельствует о патогенетическом значении эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии и прогрессировании этой патологии. Положительная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в базальном слое эндометрия и в эндометриодных гетеротопиях подтверждает значение и однонаправленность изменений, происходящих в очагах аденомиоза и в базальном слое эутопического эндометрия при внутреннем генитальном эндометриозе. Исследование экспрессии Ki-67, bcl-2, преобладание пролиферативных изменений в эпителии желез и клетках цитогенной стромы гетеротопий, высокая частота гиперпластических процессов эндометрия показывают значение пролиферативной активности и низкого уровня апоптоза в эндометриодных гетеротопиях и в эндометрии при аденомиозе.

■ **Ключевые слова:** аденомиоз; виментин; онкобелок bcl-2; Ki-67; фактор роста фибробластов; сосудистый эндотелиальный фактор роста; эпителиально-мезенхимальная трансформация.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF INTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS — ADENOMYOSIS DEVELOPMENT AND PROGRESSION

© V. A. Pechenikova¹, R. A. Akopyan¹, I. M. Kvetnoy²¹North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia²D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;

■ Clinical and morphological analysis of 91 cases of adenomyosis was performed. In our study deep adenomyosis was found to be prevailing. The incidence of stages III and IV of the process was 49,5 % (45 cases) and 14,3 % (13 cases), respectively. Stages I and II were detected in 4,3 % and 31,9 % of cases, respectively. The most common morphofunctional type in adenomyosis stages I–II was stationary form (36,4 %). Expression of vimentin — a marker of mesenchymal differentiation, detected in the epithelial component of endometrioid heterotopias and eutopic endometrium in adenomyosis, suggests pathogenetic role of epithelial and mesenchymal transformation in the development and progression of this disease. Positive expression of vascular endothelial growth factor in the basal layer of the endometrium and endometrial heterotopias confirms the importance and unidirectionality of changes in the foci of adenomyosis and in the basal layer of the endometrium in patients with internal genital endometriosis. Expression of Ki-67, bcl-2, prevalence of proliferative changes in glands of the epithelium and cytogenic stroma cells in heterotopias, high frequency of endometrial hyperplasia demonstrate the importance of proliferation activity and low level of apoptosis in endometrial heterotopias and endometrium in adenomyosis.

■ **Keywords:** adenomyosis; vimentin; oncoprotein bcl-2; Ki-67; fibroblast growth factor; vascular endothelial growth factor; epithelial and mesenchymal transformation.

Введение

Аденомиоз (внутренний генитальный эндометриоз) — медленно прогрессирующее гормонально-зависимое поражение тела матки, интерстициального отдела маточных труб и перешейка гиперпластического типа, при котором происходит разрастание эндометриодных гетеротопий с гиперплазией и гипертрофией гладкомышечной

ткани. Среди всех поражений эндометриозом органов половой системы частота аденомиоза достигает 70–90% [2, 11]. Достаточно долго считалось, что аденомиоз встречается преимущественно у женщин репродуктивного возраста [1, 16]. Однако исследования последних лет показывают, что эта патология развивается преимущественно в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [7, 10].

Считается, что аденомиоз возникает в результате пенетрации железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий вследствие нарушения десмолитических и десмопластических процессов в зоне гистобиологического барьера. Этот рост происходит по межфасцикулярным пространствам соединительной ткани миометрия между пучками гипертрофированных гладкомышечных клеток.

По данным литературы, при внутреннем генитальном эндометриозе отмечаются значительные изменения эутопического эндометрия, выражающиеся в повышении пролиферативного потенциала [13]. Однако для возникновения и прогрессирования центрифугального роста базального слоя эндометрия недостаточно только длительной его пролиферации. Необходима совокупность целого ряда факторов и обстоятельств — генетических, гормональных, паракринных, иммунологических, способствующих появлению и дальнейшему развитию эндометриоидных гетеротопий в толще миометрия.

Существует предположение, что процесс внедрения базального слоя эндометрия в миометрий идет по классическим путям взаимоотношения эпителия и соединительной ткани в условиях длительной гормональной стимуляции: стимул на эпителиальные клетки, стимул на клетки цитогенной стромы — высвобождение гиалуронидазы — деполимеризация основного вещества соединительной ткани — пролиферация и врастание элементов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий [5]. В связи с этим возникновение и развитие аденомиоза можно объяснить локальной несостоятельностью соединительной ткани матки, обусловленной нарушением нейроэндокринного и иммунного статуса организма, либо локальной гипергормонемией, возникающей на фоне микроциркуляторных нарушений и изменений структуры клеточных мембран. Полученные данные позволяют рассматривать возникновение и развитие аденомиоза с позиции концепции соединительнотканной недостаточности [5].

Цель исследования — установить и изучить патогенетические механизмы, способствующие пенетрации базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий и поддерживающие дальнейшее развитие и прогрессирование внутреннего генитального эндометриоза.

Материалы и методы

Проведен клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 91 случая аденомиоза. Все женщины не получали предварительного гор-

монального лечения и были оперированы в плановом порядке в фазу пролиферации или секреции менструального цикла.

Гистологическое исследование операционного материала выполняли с субтотальной вырезкой эндо- и миометрия, срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический диагноз аденомиоза устанавливался только при обнаружении эндометриальных желез и стромы в миометрии ниже уровня базального слоя эндометрия на 2–3 мм. Верификация аденомиоза проводилась по степени распространения процесса [6] и морфофункциональной характеристике гетеротопических очагов [9].

Для иммуногистохимического исследования из фиксированных в нейтральном формалине и залитых в парафин кусочков ткани изготавливали тонкие срезы толщиной 4–5 мкм, помещали на стекла, покрытые поли-L-лизинем. Выявление тканевых антигенов проводили авидин-биотиновым методом, в котором биотинилированные антитела реагируют с соответствующими молекулами пероксидазноконъюгированного стрептавидина. В качестве первичных иммунных сывороток использовали мышиные моноклональные антитела к Ki-67, онкобелку bcl-2, виментину, сосудистому эндотелиальному фактору роста (ДАКО, Дания).

Положительное окрашивание антигена Ki-67 определяли по различной интенсивности коричневой окраски ядер эпителиальных клеток, цитогенной стромы и лейомиоцитов. Экспрессию Ki-67 оценивали путем подсчета процента окрашенных ядер на 1000 клеток отдельно для эпителия, стромы и лейомиоцитов. Экспрессию виментина определяли в виде различной интенсивности коричневой окраски базальных мембран эпителиальных клеток, в цитоплазме клеток цитогенной стромы и лейомиоцитов. При оценке экспрессии виментина определяли отношение площади экспрессии маркера к общей площади мембран эпителиальных клеток в очагах аденомиоза, а также в функциональном и базальном слоях эутопического эндометрия. Кроме того, определяли отношение площади его экспрессии к общей площади цитоплазмы клеток цитогенной стромы и лейомиоцитов. Интенсивность экспрессии виментина оценивали с помощью подсчета оптической плотности. Значение сосудистого эндотелиального фактора роста оценивали также путем подсчета площади экспрессии и оптической плотности. Экспрессию онкобелка bcl-2 определяли в виде различной интенсивности коричневой окраски мембран эпителиальных клеток в очагах аденомиоза. Оценку интенсивности реакции на онко-

белок bcl-2 проводили по трехбальной системе: 0 — негативная, 1 — слабая, 2 — промежуточная, 3 — сильная. Морфометрический анализ проводили с помощью оптического микроскопа Nikon Eclipse E400, компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 5.0». Анализ осуществляли при увеличении 200. Микрофотографирование гистологических препаратов проводили при помощи цифровой фотокамеры Nikon.

Результаты исследования

Возраст обследованных женщин варьировал от 30 до 62 лет, средний составил $49,9 \pm 1,1$ года. При этом половина пациенток (50%) находились в перименопаузальном периоде (от 44 до 52 лет), 23,1% — в постменопаузе, 26,9% — в репродуктивном периоде.

В клинической картине преобладали болевой синдром и нарушение менструального цикла. У 27,4% женщин заболевание протекало бессимптомно.

Жалобы на периодические боли в области малого таза, не связанные с менструацией или половым актом, предъявляли 54,9% ($n=50$) обследованных пациенток с аденомиозом. В 70,3% ($n=64$) случаев больные указывали на дисменорею, причем у 58 (63,7%) из них она носила умеренный или сильный характер. Диспареунию отмечали 28,6% ($n=26$) женщин. Жалобы, связанные с одним из важнейших клинических признаков аденомиоза — нарушением менструального цикла по типу гиперполименореи, предъявляли 68 пациенток из 91 (74,7%). При этом 97% из них отмечали обильные кровянистые выделения из половых путей во время менструаций, 70,6% — обильные кровянистые выделения со сгустками, у 73,5% менструации длились более 7 дней. На укорочение менструального цикла указывали 67,6% женщин с аденомиозом.

Гистологически очаги аденомиоза имели преимущественно эпителиально-стромальное строение, стромальный эндометриоз встречался редко (3,3%). Кроме того, постоянным гистологическим признаком аденомиоза была перифокальная лейомиоматозная гиперплазия — пролиферация гладкомышечных клеток вокруг эндометриоидных гетеротопий. В изученных наблюдениях преобладал глубокий аденомиоз. Частота III и IV степеней распространения процесса в толще миометрия составила 49,5% (45 наблюдений) и 14,3% (13 наблюдений) соответственно, I и II — 4,3% (4) и 31,9% (29).

Самой частой морфофункциональной формой при аденомиозе I–II степеней оказался стационарный (36,4%). Для нее характерна гистологическая

картина, соответствующая гипопластическому, или переходному эндометрию, — железы слегка извиты с призматическим нефункционирующим индифферентным эпителием, цитогенная строма богата волокнистыми структурами и аналогична строме нефункционирующего эндометрия. При более глубоком расположении эндометриоидных гетеротопий в толще миометрия — аденомиоз III–IV степеней — самой частой морфофункциональной формой оказалась смешанная с преобладанием пролиферации (44,8%) и пролиферирующая (24,1%). При пролиферирующем аденомиозе эпителий желез характеризовался морфологическими проявлениями, соответствующими средней и/или поздней стадии пролиферации эндометрия — призматический высокий, апикальные края клеток ровные и четкие. Ядра эпителиальных клеток местами могли быть расположены на разном уровне в силу интенсивного деления и увеличения их количества, но с сохранением постоянства нормальных фаз менструального цикла. Строма эндометриоидных гетеротопий была представлена вытянутыми клетками с удлинёнными ядрами и напоминала строму базального слоя эндометрия. В строме пролиферирующего аденомиоза наблюдалось явление неоангиогенеза.

При гистологическом исследовании эндометрия у 45 (49,5%) больных аденомиозом диагностировали гиперпластические процессы. При этом простую гиперплазию обнаружили у 71,1% больных, полип эндометрия — у 17,8%, атипическую гиперплазию эндометрия — у 11,1%.

Иммуногистохимическое исследование операционного материала выявило положительную экспрессию **виментина** в мембранах эпителия желез, клетках цитогенной стромы очагов аденомиоза, а также в функциональном и базальном слоях эутопического эндометрия. Значение экспрессии виментина не зависело от морфофункционального состояния эндометриоидных гетеротопий: положительная экспрессия наблюдалась как в эпителии кистозно-трансформированных желез, так и в эпителии желез с секреторными или пролиферативными изменениями.

При сравнительной оценке экспрессии виментина в эпителиальном компоненте очагов аденомиоза и в различных слоях эндометрия, было обнаружено, что наибольшее ее значение и степень выраженности характерны для эпителия желез базального слоя эндометрия и для эпителиального компонента эндометриоидных гетеротопий (табл. 1). При этом более выраженная экспрессия этого маркера регистрировалась в очагах аденомиоза, расположенных в непосредственной

Таблица 1

Значение экспрессии виментина в различных слоях эндометрия и в очагах аденомиоза

	Площадь экспрессии, М±m	Оптическая плотность, М±m
Эпителий желез базального слоя эндометрия	18,87±1,84*#	0,22±0,01
Эпителий желез функционального слоя эндометрия	11,98±1,82*	0,21±0,02
Эпителий желез очагов аденомиоза	20,35±1,57#	0,21±0,01

* — p=0,01; # — p=0,55

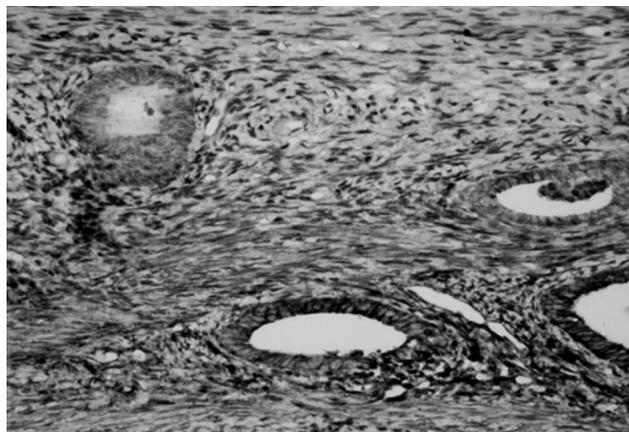


Рис. 1. Экспрессия виментина в базальном слое эндометрия при аденомиозе. ИГХ, ×120

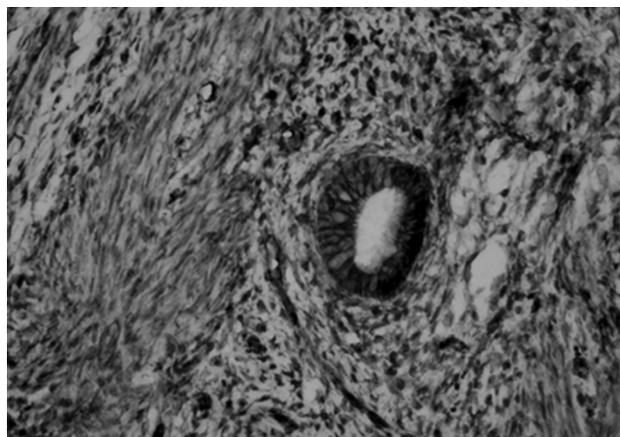


Рис. 2. Экспрессия виментина в очаге аденомиоза. ИГХ, ×120

топографической близости с базальным слоем эндометрия (рис. 1, 2).

В клетках цитогенной стромы эндометриоидных гетеротопий и базального слоя эутопического эндометрия отмечалась слабая экспрессия этого маркера с участками более активной экспрессии в зонах формирующихся сосудов (площадь экспрессии составила $7,7 \pm 1,46$ для очагов аденомиоза и $6,4 \pm 1,25$ для базального слоя эутопического эндометрия). Аналогичные данные были получены относительно лейомиоцитов зон перифокальной лейомиоматозной гиперплазии, в которой экспрессия виментина варьировала от слабой до практически отрицательной.

Положительная экспрессия **сосудистого эндотелиального фактора роста** была обнаружена в мембранах эпителиоцитов желез очагов аденомиоза и базального слоя эндометрия (рис. 3). При этом более выраженное значение экспрессии

было характерно для эпителиального компонента эндометриоидных гетеротопий (таб. 2). В функциональном слое эндометрия экспрессия этого маркера отсутствовала. Что касается базального слоя эндометрия, значение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста было несколько выше в участках, имеющих тенденцию к инвагинации в подлежащий миометрий.

Экспрессия **антигена Ki-67** была положительная в ядрах эпителиальных клеток желез очагов аденомиоза и в меньшей степени клеток цитогенной стромы. Большее значение экспрессии отмечалось в эпителии желез поверхностно расположенных гетеротопий — при аденомио-

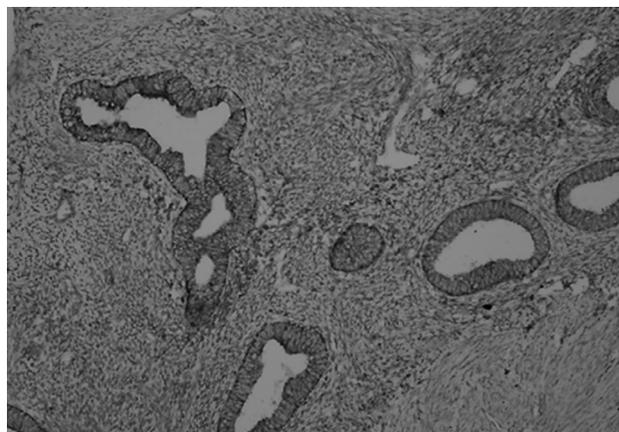


Рис. 3. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в эпителии желез очага аденомиоза. ИГХ, ×120

Таблица 2
Значение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста

	Площадь экспрессии, М±m	Оптическая плотность, М±m
Эпителий желез очагов аденомиоза	21,74±0,85	0,21±0,02
Эпителий желез базального слоя эндометрия	6,65±0,51	0,22±0,001

p<0,001

Таблица 3

Значение экспрессии антигена Ki-67 в очагах аденомиоза различной степени

	Аденомиоз I–II степеней, M±m	Аденомиоз III–IV степеней, M±m	p
Эпителий желез	14,50±5,02	10,80±3,50	0,55
Цитогенная строма	1,50±0,17	1,90±0,31	0,27

зе I–II степеней (таб. 3). Плотность экспрессии относительно одного наблюдения была асинхронной, наблюдалась очаговость экспрессии в железах (рис. 4). Интенсивность реакции варьировала от промежуточной (2 балла) до сильной (3 балла).

Положительная экспрессия онкобелка *bcl* (слабая) обнаружена в 5–10% клеток эпителиальной выстилки кистозно трансформированных желез с морфологическими признаками пролиферации.

Обсуждение результатов исследования

Мнение о том, что очаги аденомиоза происходят из базального слоя эндометрия, существует давно. Однако только в последние годы появились работы, в которых указывается роль эндометриальных стволовых прогениторных клеток в генезе патологической пролиферации при эндометриозе. Концепция наличия пула прогениторных клеток в ткани эндометрия возникла в последние десятилетия, но прямых доказательств наличия в эндометрии клеток, обеспечивающих циклическую регенерацию слизистой матки, до недавнего времени не было [15]. В 2004 году исследовательская группа во главе с R. W. Chan обнаружила присутствие в ткани эндометрия небольшого количества эпителиальных и стромальных клеток, обладающих клоногенными свойствами [12]. Это послужило толчком для более детального изучения прогениторных клеток эндометрия. Описанные клетки по набору экспрессируемых (CD9, CD44, CD73, CD105) и отсутствующих (CD45, CD34, CD19) на их мембране

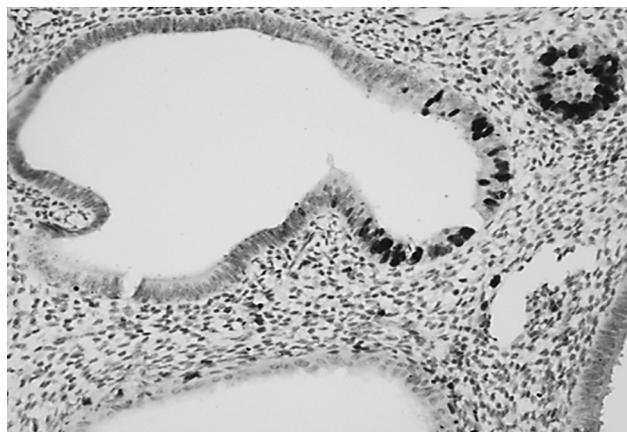


Рис. 4. Экспрессия антигена Ki-67 в эпителиальном и стромальном компоненте очага аденомиоза. ИГХ, ×120

маркерных антигенов были отнесены к клеткам с преобладанием свойств мезенхимальных стволовых клеток. Иммуногистохимическим методом была определена их локализация: параваскулярно в базальном слое эндометрия на границе с миометрием. Была выявлена их роль в воспроизведении стромальных и эпителиальных клеток близлежащих участков эндометрия и доказана относительная безучастность к регулирующему действию стероидных гормонов.

Известно, что одной из патоморфологических особенностей эндометриоза как патологического процесса является способность к инвазивному росту. Согласно данным литературы, сложилось устойчивое мнение, что благоприятные условия для пенетрации эндометрия в миометрий создают нейродистрофические и десмолитические процессы в зоне гистобиологического барьера, возникающие при различных манипуляциях на матке (выскабливание полости матки, операции на матке). Как известно, травматизация сопровождается регенерацией. Одним из основных процессов, происходящих во время регенерации тканей является превращение эпителиальных клеток в мезенхимальные и, наоборот, из мезенхимальных клеток — в эпителиальные. Данное превращение носит название эпителиально-мезенхимального перехода. Эпителиально-мезенхимальная трансформация имеет место при временных повреждениях ткани, при этом эпителиальные клетки теряют полярность, прекращают синтез кадхеринов, образуют виментин и фибронектин и одновременно с этим приобретают подвижность. Они прекращают синтез клеточных ядерных трансфакторов и образование антигенов, характерных для эпителиальных тканей. Эпителиальные клетки становятся типичными фибробластами. Эпителиально-мезенхимальная трансформация, свойственная нормальному эпителию в процессе развития, особенно раннего, например, при гастрюляции, когда эпителий приобретает подвижность и активно внедряется в подлежащие слои. Эпителиально-мезенхимальная трансформация, по-видимому, лежит в основе инвазии и метастазирования: клетки эпителиальной опухоли становятся подвижными и приобретают способность расселяться по разным территориям организма. При этом очень существенно, что клетки претерпевают физиологическое, а не генетическое пре-

вращение, так как эпителиально-мезенхимальный переход обратим.

Экспрессия виментина — маркера мезенхимальной дифференцировки, который в норме эпителиальные клетки не образуют, обнаруженная нами в эпителиальном компоненте эндометриодных гетеротопий и в эутопическом эндометрии при аденомиозе, свидетельствует о патогенетическом значении эпителиально-мезенхимальной трансформации в развитии и дальнейшем прогрессировании этой патологии. Эпителиально-мезенхимальная трансформация является пусковым механизмом, определяющим инвазивный рост клеток базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий и в дальнейшем — инвазивный рост элементов эндометриодных гетеротопий в глубокие отделы миометрия.

Известно, что прогрессирование и рост очагов аденомиоза происходят под влиянием общего и локального гиперэстрогенизма с участием местно продуцируемых факторов роста, прежде всего СОХ-2, а также сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов, обладающих однонаправленным действием [8]. При этом, особенно в случаях инфильтративных форм эндометриоза, наблюдается увеличение проангиогенной и снижение антиангиогенной активности как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости. Установлено, что избыточный ангиогенез способствует имплантации эутопического эндометрия [3, 4]. Donnez и др. (1998) впервые оценили экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в эутопическом эндометрии женщин, страдающих эндометриозом. Авторы выявили повышение уровня этого фактора в эпителии желез эндометрия в позднюю секреторную фазу [14]. Исследования Tap и др. (2002), Di Carlo и др. (2009) подтвердили эти данные. Обнаружена также повышенная экспрессия генов, контролирующих биосинтез сосудистого эндотелиального фактора роста в эутопическом эндометрии, что подтверждает первичное наличие повышенного ангиогенного потенциала в эндометрии у больных с эндометриозом [17].

В результате проведенного нами иммуногистохимического исследования была обнаружена экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста в базальном слое эндометрия и в эндометриодных гетеротопиях, что подтверждает значение и однонаправленность изменений, происходящих в очагах аденомиоза и в базальном слое эутопического эндометрия при внутреннем генитальном эндометриозе. Кроме того, исследование экспрессии антигена Ki-67, онкобелка bcl-2, преобладание пролиферативных изменений в эпителии желез и клетках цитогенной стромы гетеротопий, распо-

ложенных в глубоких отделах миометрия, высокая частота гиперпластических процессов эндометрия показывают значение пролиферативной активности и низкого уровня апоптоза в эндометриодных гетеротопиях и в эндометрии при аденомиозе.

Таким образом, с точки зрения природы патологических процессов аденомиоз можно считать одним из вариантов патологической регенерации. Вероятно, репарация эндометрия, возникающая в ответ на его повреждение какого-либо характера (механическая травма, воспалительный процесс) под влиянием различных факторов — гормональных, генетических, иммунологических, паракринных — сопровождается инвагинацией базального слоя эндометрия, имеющего в своем составе плюрипотентные стволовые клетки, в подлежащие отделы миометрия. Способность к инвазивному росту, высокий пролиферативный и ангиогенный потенциал, низкий уровень апоптоза элементов эндометриодных гетеротопий определяет дальнейшее прогрессирование процесса и распространение в глубокие отделы миометрия.

Статья представлена М.И. Ярмолинской,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. М.: Медицина; 1998.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. СПб.: Н-Л; 2002.
3. Бурлев В.А., Гаспаров С.А., Павлович С.В. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при ретроцервикальном эндометриозе. Проблемы репродукции. 2002; 8 (6): 44–7.
4. Бурлев В.А., Ильсоева Н.А., Гаврилов Т.Ю. Дополнительные критерии оценки стадии распространения аденомиоза. Проблемы репродукции. 2006; 3: 47–52.
5. Дамиров М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство. М.: Издательство БИНОМ; 2015.
6. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М.: Медицина; 1985.
7. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Мед; 2002.
8. Коган Е.А., Низяева Н.В., Демуря Т.А., Ежова Л.С., Унанян А.Л. Автономность роста очагов аденомиоза: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров. Иммунология. 2011; 12: 311–25.
9. Куценко И.И. Генитальный эндометриоз, проблемы диагностики и лечения. Краснодар; 1994.
10. Лушникова А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2012.

11. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина; 1996.
12. Chan R. W., Schwab K. E., Gargett C. E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004; 70: 1738–50;
13. Dmowski W. P., Ding J., Shen J. Rana N., Fernandez B. B., Braun D. P. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human reproduction*. 2001; 16: 1802–08.
14. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human reproduction*. 1998; 13: 1686–90.
15. Padykula H. A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 622, 47–56.
16. Parrott E., Butterworth M., Green A. White I. Greaves P. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation. *American journal of pathology*. 2001; 159 (2): 623–30.
17. Takehara M., Ueda M., Yamashita Y., Terai Y., Hung Y. C., Ueki M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Human pathology*. 35 (11): 1369–75
6. Zheleznov B. I., Strizhakov A. N. Genital'nyy endometrioz. [Genital endometriosis]. M.: Meditsina; 1985. (in Russian).
7. Ishchenko A. I., Kudrina E. A. Endometrioz: diagnostika i lechenie. [Diagnostic and treatment of endometriosis]. M.: GEOTAR-Med; 2002. (in Russian).
8. Kogan E. A., Nizyaeva N. V., Demura T. A., Ezhova L. S., Unanyan A. L. Avtonomnost' rosta ochagov adenomioza: immunogistokhimicheskie osobennosti ekspressii markerov. *Immunologiya*. [Endurance growth of endometrioid heterotopias in adenomyosis: immunohistochemical expression of particular markers]. 2011; 12: 311–25. (in Russian).
9. Kutsenko I. I. Genital'nyy endometrioz, problemy diagnostiki i lecheniya. [Diagnostic and treatment problems of adenomyosis]. Krasnodar; 1994. (in Russian).
10. Lushnikova A. K. Kliniko-morfologicheskii analiz i immunogistokhimicheskaya kharakteristika vnutrennego i naruzhnogo genital'nogo endometrioza. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [Clinical, morphological and immunohistochemical features of genital endometriosis]. Novosibirsk; 2012. (in Russian).
11. Strizhakov A. N., Davydov A. I. Endometrioz. Klinicheskie i teoreticheskie aspekty. [Endometriosis. Clinical and theoretical aspects]. M.: Meditsina; 1996. (in Russian).
12. Chan R. W., Schwab K. E., Gargett C. E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004; 70: 1738–50;
13. Dmowski W. P., Ding J., Shen J. Rana N. Fernandez B. B., Braun D. P. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human reproduction*. 2001; 16: 1802–08.
14. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human reproduction*. 1998; 13: 1686–90.
15. Padykula H. A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 622, 47–56.
16. Parrott E., Butterworth M., Green A. White I. Greaves P. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation. *American journal of pathology*. 2001; 159 (2): 623–30.
17. Takehara M., Ueda M., Yamashita Y., Terai Y., Hung Y. C., Ueki M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Human pathology*. 35 (11): 1369–75.

References

1. Adamyan L. V., Kulakov V. I. Endometrioz: rukovodstvo dlya vrachey. [Endometriosis: a guide for physicians] M.: Meditsina; 1998. (in Russian).
2. Baskakov V. P., Tsvelev Yu. V., Kira E. F. Endometrioidnaya bolezn'. [Endometrioid disease] SPb.: N-L; 2002. (in Russian).
3. Burlev V. A., Gasparov S. A., Pavlovich S. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie sosudisto-endotelial'nogo faktora rosta pri retotservikal'nom endometrioze. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. [Clinical and diagnostic significance of vascular endothelial growth factor in retrocervical endometriosis]. 2002; 8 (6): 44–7. (in Russian).
4. Burlev V. A., Il'yasova N. A., Gavrilov T. Yu. Dopolnitel'nye kriterii otsenki stadii rasprostraneniya adenomioza. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. [Additional criteria for evaluating the stage of adenomyosis]. 2006; 3: 47–52. (in Russian).
5. Damirov M. M. Sovremennaya taktika vedeniya bol'nykh s adenomiozom: prakticheskoe rukovodstvo. [Current management for patients with adenomyosis]. M.: Izdatel'stvo BINOM; 2015. (in Russian).
6. Zheleznov B. I., Strizhakov A. N. Genital'nyy endometrioz. [Genital endometriosis]. M.: Meditsina; 1985. (in Russian).
7. Ishchenko A. I., Kudrina E. A. Endometrioz: diagnostika i lechenie. [Diagnostic and treatment of endometriosis]. M.: GEOTAR-Med; 2002. (in Russian).
8. Kogan E. A., Nizyaeva N. V., Demura T. A., Ezhova L. S., Unanyan A. L. Avtonomnost' rosta ochagov adenomioza: immunogistokhimicheskie osobennosti ekspressii markerov. *Immunologiya*. [Endurance growth of endometrioid heterotopias in adenomyosis: immunohistochemical expression of particular markers]. 2011; 12: 311–25. (in Russian).
9. Kutsenko I. I. Genital'nyy endometrioz, problemy diagnostiki i lecheniya. [Diagnostic and treatment problems of adenomyosis]. Krasnodar; 1994. (in Russian).
10. Lushnikova A. K. Kliniko-morfologicheskii analiz i immunogistokhimicheskaya kharakteristika vnutrennego i naruzhnogo genital'nogo endometrioza. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [Clinical, morphological and immunohistochemical features of genital endometriosis]. Novosibirsk; 2012. (in Russian).
11. Strizhakov A. N., Davydov A. I. Endometrioz. Klinicheskie i teoreticheskie aspekty. [Endometriosis. Clinical and theoretical aspects]. M.: Meditsina; 1996. (in Russian).
12. Chan R. W., Schwab K. E., Gargett C. E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004; 70: 1738–50;
13. Dmowski W. P., Ding J., Shen J. Rana N. Fernandez B. B., Braun D. P. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human reproduction*. 2001; 16: 1802–08.
14. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human reproduction*. 1998; 13: 1686–90.
15. Padykula H. A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991; 622, 47–56.
16. Parrott E., Butterworth M., Green A. White I. Greaves P. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation. *American journal of pathology*. 2001; 159 (2): 623–30.
17. Takehara M., Ueda M., Yamashita Y., Terai Y., Hung Y. C., Ueki M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Human pathology*. 35 (11): 1369–75.

■ Адреса авторов для переписки

Печеникова Виктория Анатольевна — д. м. н., проф. кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». 195057, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. **E-mail:** p-vikka@mail.ru.

Акопян Раиса Анатольевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». 195057, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. **E-mail:** piter_1@hotmail.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — д. м. н., з. д. н. РФ, проф., руководитель отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** kvetnoy48@mail.ru.

Pechenikova Victoriya Anatol'evna — PhD, MD professor, North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 195057, St. Petersburg, Piskarevsky prospect, 47, Russia. **E-mail:** p-vikka@mail.ru.

Akopyan Raisa Anatolievna — postgraduate student, North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov. 195057, St. Petersburg, Piskarevsky prospect, 47, Russia. **E-mail:** piter_1@hotmail.ru.

Kvetnoy Igor Moiseevich — Head of Department, PhD, MD, D.Sc., Professor. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** kvetnoy48@mail.ru.