

Эндометриоз и спаечный процесс: ЧТО МЫ ЗНАЕМ И ЧТО МОЖЕМ

С.О. Дубровина[✉], Ю.Д. Берлим, А.Д. Александрина, Д.Ю. Богунова, М.Н. Лесной
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[✉]s.dubrovina@gmail.com

Аннотация

Эндометриоз – заболевание, связанное с воспалительным процессом в брюшной полости, приводящим не только к хронической тазовой боли, но и к спаечному процессу. Частота спаек органов малого таза в первые несколько недель после операции составляет от 25 до 92%. На развитие спаечного процесса влияет ряд факторов, в перечень которых входят степень тяжести эндометриоза, выбор вида хирургического доступа, техника и объем оперативного вмешательства. Образование связанных с эндометриозом спаек может быть предотвращено с помощью совокупности мер, применяемых во время и после оперативного вмешательства. В обзоре литературы представлена оценка степени спаечного процесса, способов его лечения и профилактики у женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, спаечный процесс.

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д. и др. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем. Гинекология. 2020; 22 (6): 32–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569

Review

Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can

Svetlana O. Dubrovina[✉], Yuliya D. Berlim, Anna D. Alexandrina, Diana U. Bogunova, Maxim N. Lesnoy
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
[✉]s.dubrovina@gmail.com

Abstract

Endometriosis is disease connected with inflammatory process in the peritoneum area, which leads to the development of the chronic pelvic pain and adhesion process. Frequency of small pelvic organs adhesion within several weeks following the operation makes up from 25 till 92%. A number of factors that influence the development of adhesion process, namely the degree of seriousness of endometriosis, decision on the type of surgery, technique and the amount of surgery. Formation of adhesions caused by endometriosis can be prevented through to joint measures taken in proper time and after the operation. In this literature review the estimation rate of adhesion is represented as well as the ways of its treatment and prevention at women with endometriosis.

Key words: endometriosis, adhesion process.

For citation: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Alexandrina A.D. et al. Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can. Gynecology. 2020; 22 (6): 32–37. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200569

Загадочный патогенез эндометриоза – результат взаимодействия генетических и эпигенетических, эндокринных и иммунологических факторов [1–3].

Наиболее широко принятая теория развития эндометриоза базируется на том, что ретроградная менструация через маточные трубы приводит к трансферу эндометриальных клеток в брюшную полость, где они имплантируются в тазовые структуры. Адгезия, инвазия и пролиферация эктопических эндометриоидных клеток необходимы для формирования очагов эндометриоза. Несмотря на то, что гистологически эндометриоидные клетки доброкачественные, они проявляют инвазивные характеристики. В течение последних лет эпителиально-мезенхимальное преобразование привлекло внимание как один из молекулярных механизмов инвазии злокачественных опухолей. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) относится к клеточным и молекулярным процессам, посредством которых эпителиальные клетки теряют свои межклеточные взаимодействия и апикальную полярность, приобретая мезенхимальные и миграционные свойства. Этот процесс происходит в эмбриональном развитии, заживлении ран, а также, помимо опухолевой прогрессии, при других различных патологических процессах – например, при фиброзе. Существует также и обратный процесс – мезенхимально-эпителиальный переход [4]. Доказано, что эндометриоидные мезенхимальные стволовые клетки, участвующие в патогенезе эндометриоза, значительно способствуют фиброгенезу при эндометриомах яичников [5].

Дисфункция эктопических эндометриальных стволовых клеток (ЭСК) играет критическую роль в возникновении эндометриоза, что напрямую вызывает аномальные характеристики эктопического эндометрия [6]. Впоследствии ретроградная менструация доставляет аномальные ткани

эндометрия и ЭСК в яичники и полость таза, а выживанию дисфункциональных ЭСК способствуют усиление паракринных эффектов и создание благоприятного иммунного микроокружения. Эндометриоидные мезенхимальные стволовые клетки, а не дифференцированные клетки из эндометриоидных поражений, могут попадать в сосудистую циркуляцию и приводят к гематогенному распространению. Это обеспечивает потенциальный механизм, с помощью которого устанавливаются менее распространенные эндометриоидные поражения дистальнее брюшной полости. Эндометриоидные поражения в конечном итоге образуются после постоянного рекрутирования клеток эндометрия (включая ЭСК) и длительного латентного периода [7].

Патогенез эндометриоза, безусловно, связан еще и с генетическими аспектами. Изучение генов-кандидатов, ассоциаций генов и полногеномное ассоциативное сканирование в эндометриозе уже дали более 30 генов-кандидатов [8]. Тем не менее исследования, направленные на определение «пригодности» этих генов для понимания патогенеза эндометриоза, все еще продолжаются. Кроме того, в настоящее время известны 27 независимых однонуклеотидных полиморфизмов, в значительной степени связанных с эндометриозом [9, 10].

На клеточном уровне эпигенетическая информация отражается в первую очередь: уровнем метилирования ДНК, модификациями гистонов, экспрессией miRNA [11–13]. Эти эпигенетические игроки являются регулируемыми сигналами микросреды, такими как гипоксия, провоспалительные цитокины, локально продуцируемый эстрадиол [14].

Связь между эндометриозом и спаечным процессом можно также объяснить с точки зрения генетических изменений. С риском эндометриоза ассоциированы 4 гена,

участвующих в регуляции актинового цитоскелета: WNT4 (Wingless-Type MMTV Integration Site Family Member 4), CDC42 (Cell Division Control Protein 42 Homolog), VEZT (Vezatin, Adherens Junction's Transmembrane Protein), ID4 (Inhibitor of DNA Binding 4, Dominant Negative Helix-Loop-Helix Protein). Актиновый цитоскелет ранее не рассматривался в патогенезе эндометриоза. Однако связь между ними очевидна, принимая во внимание то, что очаги эндометриоза совпадают с участками поверхности брюшины с повреждениями мезотелия и что актиновый цитоскелет играет решающую роль в гомеостазе мезотелиального барьера. Женщины с повышенным генетическим риском эндометриоза особенно предрасположены к активации механизма восстановления ЭМП, который вызывает временную потерю целостности мезотелиального барьера, и это позволяет клеткам эндометрия прикрепляться к подлежащей строме и создавать поражения эндометриоза [15]. Данное убеждение поддерживается экспериментальными наблюдениями A. Demir и соавт., что менструальные выделения могут вызвать ЭМП в мезотелиальных клетках и обеспечить возможность для фрагментов эндометрия прикрепляться к субмезотелиальному внеклеточному матриксу [16]. Споры о свойствах мезотелиального барьера выходят далеко за рамки эндометриоза и в настоящее время исследуются в областях метастазирования рака и послеоперационных спаек брюшной полости, причем все большее внимание уделяется роли ЭМП при этих патологиях [17]. Причастность целостности мезотелиального барьера как патогенного фактора эндометриоза открывает новую парадигму профилактики эндометриоза путем ингибирования ЭМП. Это также дает стимул к исследованию хирургических методов, направленных на минимизацию повреждения мезотелия с учетом времени операции в период отсутствия ретроградной менструации, что снижает риск образования новых очагов поражения. Важно отметить, что терапевтические средства, которые ингибируют и «обращают вспять» ЭМП, в значительной степени негормональные и не обременяют пациента нежелательными эффектами, связанными с гормональным лечением [18].

Попадая в брюшную полость и имплантируясь на поверхности брюшины, фрагменты эндометрия вызывают воспалительную реакцию, что может повлиять на рост фолликулов, качество ооцитов и оплодотворение, поскольку эти процессы происходят в тесном контакте с измененной перитонеальной жидкостью. Глобально эндометриоз сопровождается ангиогенезом, спаечным процессом, фиброзом, рубцеванием, нейрональной инфильтрацией и анатомической дисторцией, приводящим к боли. Воспалительная реакция также способствует дальнейшему прогрессированию заболевания, поскольку эктопический эндометрий стимулируется биомолекулярными изменениями, связанными с хроническим воспалением. В целом, это может вызвать патогенетическую петлю, способствующую развитию болезни [19].

В эндометриозных поражениях эндометриальноподобная ткань представляет незначительный компонент. В некоторых случаях эндометриозная ткань может отсутствовать при рутинном гистологическом исследовании эндометриом. Основным компонентом узлового поражения является не ткань эндометрия, а фибромышечная ткань с редкими пальцеобразными расширениями. Эктопическая эндометриозная ткань минимальна при эндометриозе. Фиброз и спайки гораздо более распространены. Это не исключает фундаментальной роли эктопического эндометрия как спускового механизма воспаления, но также подчеркивает, что последствия воспаления и особенно спаек фактически являются отличительной чертой заболевания. При эндометриозных поражениях происходит хроническая потеря целостности брюшины с обнажением нижележащей соединительной ткани и внеклеточного матрикса. Фибриновые спайки организуются в фиброзную адгезию из-за вставания фибробластов и эндотелиальных

клеток, что сопровождается образованием капилляров и внедрением коллагена [20].

С молекулярной точки зрения воспалительный ответ считается первой причиной образования спаек [20]. Он приводит к активации тканевых факторов клетками брюшины и местными макрофагами. Это вызывает активацию внешнего пути каскада коагуляции и образование экссудата, богатого фибрином. В нормальных условиях фибрин расщепляется ферментом плазмином, активируемым из его неактивного субстрата плазминогена активатором плазминогена (tPA). В свою очередь, tPA ингибируется ингибитором активатора плазминогена-1 для поддержания баланса фибринолиза. Любое повреждение брюшной полости, нарушающее баланс между tPA и ингибитором активатора плазминогена-1 и приводящее к снижению фибринолитической активности и увеличению экссудата фибрина, в конечном итоге ведет к образованию адгезий. Когда повреждения брюшины незначительны и клетки брюшины в основном интактны, сохраняется баланс между фибринолизом и фибринолизом, что способствует заживлению без спаек. Однако это неактуально для эндометриозных поражений, при которых происходит хроническая потеря целостности брюшины, обнажающая подлежащую соединительную ткань и внеклеточный матрикс. Фибриновые адгезии преобразуются в фиброзные из-за вставания фибробластов и эндотелиальных клеток, а далее следует образование капилляров и включение коллагена. Абдоминальная хирургия, направленная на удаление эндометриозных поражений и узлов, вряд ли восстановит равновесие между фибринолизом и фибринолизом, и, поскольку окружающая среда уже смещена в сторону воспалительного состояния, может еще существенно нарушить баланс [20].

Еще более важное значение имеет роль спаек в патогенезе эндометриом яичников. Эти кисты редко диагностируются при отсутствии спаек, и есть свидетельства того, что спайки играют решающую роль в их развитии. Яичник может прикрепляться к заднему листу широкой связки из-за наличия эндометриозных имплантатов, создающих воспалительную среду с последующим образованием спаек. Прикрепленный имплантат способствует овуляции именно в этом месте (воспалительные молекулы участвуют в механизмах овуляции), а эндометриозные клетки могут затем проникать во вновь образованное желтое тело. Предупреждение образования спаек может эффективно предотвращать развитие эндометриом независимо от того, какой из двух патогенетических механизмов формирования эндометриозных кист (теория Сампсона или Хьюздона) является истинным [19].

Существуют слабые, но интригующие данные, свидетельствующие о том, что спайки могут также играть роль в развитии ректовагинальных очагов. Глубина и объем дугласова пространства уменьшаются у женщин с глубоким эндометриозом. Это позволяет предположить, что такие поражения развиваются не в ректовагинальной перегородке, а внутрибрюшинно, а «покрытие» спайками передней стенки прямой кишки создает ложное дно, давая ошибочное впечатление внебрюшинного происхождения [19].

Минимально инвазивные методы, такие как лапароскопия, снижают риск образования спаек *de novo*, но не устраняют его полностью [21]. Данные *second-look* лапароскопии позволяют предположить, что реформация спаек есть и после лапароскопии [22]. Частота спаек при лапароскопии в первые несколько недель после операции составляет от 25 до 92% [23]. С точки зрения влияния адгезиолиза на симптомы, связанные с адгезией, нет рандомизированных контролируемых исследований, специально сфокусированных на эндометриозе. Существует одно исследование по эффектам лапароскопии на бесплодие, связанное со спаечной болезнью, без положительного результата [24]. Исследования, направленные на изучение боли, не связанной с эндометриозом, также приводят к неутешительным результатам, что косвенно подтверждает ограниченные преимущества лапароскопии [25].

Длительное использование прогестинов [26] или оральных контрацептивов в непрерывном режиме может прервать пагубный эффект регулярного кровотечения и, следовательно, формирования адгезий. Существуют доказательства того, что этот подход эффективен при профилактике эндометриом и рецидивов боли [27, 28], но его влияние на спаечный процесс неизвестно [19].

Не так много возможностей оценить степень спаечного процесса при эндометриозе. Метод подсчета индекса фертильности при эндометриозе полезен для оценки частоты наступления беременности после операции, но его невозможно рассчитать без хирургического вмешательства [29, 30]. Магнитно-резонансная томография – неинвазивный метод, доказавший свою эффективность при обнаружении эндометриом и глубокого инфильтративного эндометриоза, однако он не является идеальным для обнаружения спаек без структурной деформации [31–35].

В 2020 г. опубликованы два Кокрановских обзора по оценке эффективности противоспаечных барьеров, жидкостей и фармакологических агентов [21, 35]. Несмотря на то, что в обзорах мало информации по профилактике спаечного процесса при эндометриозе, на них имеет смысл обратить внимание, поскольку обе публикации дают максимальное представление об оценке эффективности различных фармакологических средств при гинекологических операциях.

Нежелательные явления от использования барьеров зарегистрированы в 15 из 19 рандомизированных контролируемых исследованиях, включенных в обзор по противоспаечным барьерам [21]. О событиях, напрямую связанных с антиадгезионными агентами, не сообщалось. Авторы отмечают, что использование окисленной регенерированной целлюлозы при кровотечении может способствовать отложению фибрина в участках неполного гемостаза, что приводит к образованию спаек, а не к профилактике.

Не останавливаясь на подробном анализе 70-страничного обзора, имеет смысл обратить внимание на выводы авторов, согласно которым:

- нет доказательств влияния барьерных агентов, используемых во время тазовых операций, на тазовую боль или частоту живорождений у женщин репродуктивного возраста;
- делать достоверные выводы сложно из-за отсутствия доказательств и низкого качества включенных исследований;
- доказательства низкого качества позволяют предположить, что коллагеновая мембрана с полиэтиленгликолем и глицерином может быть более эффективной, чем отсутствие лечения в снижении частоты образования спаек после операции на органах малого таза;
- доказательства низкого качества также показывают, что окисленная регенерированная целлюлоза может снизить частоту повторного образования спаек по сравнению с отсутствием лечения при лапаротомии; невозможно сделать выводы об относительной эффективности этих вмешательств из-за отсутствия доказательств;
- не сообщалось о побочных эффектах, напрямую связанных с адгезионными агентами; качество доказательств варьировалось от очень низкого до среднего;
- общие ограничения – неточность и плохое описание методов исследования;
- большинство исследований финансировалось из коммерческих источников, что не позволяет исключить предвзятость публикации.

Во втором обзоре с анализом жидкостей и фармакологических агентов по предупреждению адгезий авторы отмечают следующее [36]. В целом, гидрофлотация и гелевые агенты, по-видимому, уменьшают образование спаек после гинекологической хирургии по сравнению с отсутствием лечения. Однако имеется большой пробел в доказательствах фактического влияния на клинические исходы, которые для женщин важнее, чем степень их спаечного процесса. В частности, для многих сравнений, связанных с беременностью, широкие доверительные интервалы, пересе-

кающие черту отсутствия эффекта, и низкое качество доказательств означают, что нельзя исключить возможность клинического вреда в результате вмешательства. По мнению авторов, необходимы знания о влиянии различных стратегий профилактики спаек на разные подгруппы пациентов (пациенты с активным эндометриозом или воспалительными заболеваниями органов малого таза и без таковых), а также различия, отмеченные между спайками de novo и повторно сформированными спайками.

Согласно систематическому обзору и метаанализу [37], при эндометриозе манипуляционная лапароскопия способна снизить общий уровень боли, но может иметь небольшую разницу или не иметь никакой разницы в результатах, связанных с оплодотворением, по сравнению с диагностической лапароскопией. Нет исследований, которые могли бы сообщить об оптимальном времени операции. Очевидный пробел в доказательствах существует в оценке долгосрочных исходов боли после операции.

Связанные с эндометриозом спайки могут быть предотвращены с помощью двухэтапной стратегии:

- меры, применяемые во время операции;
- последующее введение агентов, способных предотвратить развитие новых спаек.

Эти антиадгезионные агенты должны вводиться в течение длительных периодов времени, поскольку следует предполагать, что их защитный эффект является временным и исчезнет после прекращения их применения [19].

Можно напрямую вмешиваться в процесс воспаления. Показано, что некоторые противовоспалительные препараты эффективно лечат эндометриоз. Вполне вероятно, что эти агенты не только уменьшают эндометриоидные очаги, но также активно предотвращают спайки и фиброз. Тем не менее, доступные исследования в основном сосредоточены на эндометриоидных поражениях, а не на спайках, а данная гипотеза остается спекулятивной [19].

Перспективным представляется включение в состав комплексного лечения в послеоперационном периоде пациенток с эндометриозом препарата Лонгидаза [38].

Патогенетическим обоснованием является тот факт, что Лонгидаза профилаксирует формирование спаек, оказывая прямое противовоспалительное действие. Лонгидаза снижает выраженность болевого синдрома при эндометриозе и проявляет длительный противовоспалительный эффект. Это подтверждает доказанное изменение уровня цитокинов и как следствие – ингибирующее влияние на ангиогенез и протективное действие в отношении спаечного процесса [39].

Согласно другому отечественному исследованию, Лонгидаза в комплексной послеоперационной терапии снижает риск развития спаек. Повторный спаечный процесс в малом тазу у женщин, получавших раствор декаметоксина и свечи с бовгиалурионидазой азоксимером, после хирургического лечения наблюдали в 4,3 раза реже, чем в группе с традиционной тактикой ведения послеоперационного периода [40].

Заключение

В настоящее время патогенез формирования спаек у пациенток с эндометриозом и после оперативных вмешательств, с одной стороны, все еще недостаточно изучен, с другой – не вызывают сомнения общие принципы их образования. С молекулярной точки зрения на первый план выходит воспалительный ответ как первая причина образования спаек и как одна из причин прогрессирования эндометриоидных гетеротопий. Согласно имеющимся данным, ни один вид оперативного вмешательства, к сожалению, не может исключить развитие спаечного процесса. Однако своевременное включение в послеоперационном периоде противовоспалительной терапии профилаксирует формирование спаек. Комплексная гормональная и противовоспалительная терапия при эндометриозе эффективнее снижает выраженность болевого синдрома, что значительно улучшает качество жизни пациенток и делает данную терапию очень перспективной.



Счастье в продолжении!

**СОХРАНИТЕ СПОСОБНОСТЬ К МАТЕРИНСТВУ –
НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ СПАЕК КАК МОЖНО РАНЬШЕ**

Причиной женского бесплодия может стать спаечный процесс, развивающийся уже с 3-го дня воспаления в органах малого таза. Согласно современным клиническим рекомендациям при первых признаках ВЗОМТ необходимо включать препарат Лонгидаза® в схемы комплексной терапии вместе с антибактериальными препаратами.¹⁻³



РУ: ЛС-000764 от 07.05.2010 г
РУ: ЛСР-00294007 от 01.10.2007 г

Телефон горячей линии: +7 (495) 410-66-34

- Препятствует развитию фиброза⁴
- Снижает выраженность спаечного процесса в 3-5 раз⁵
- Увеличивает эффективность комплексной терапии ВЗОМТ*⁶
- Повышает шансы женщины на беременность в 3 раза**⁵

www.longidaza.ru

* ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

** При комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия.

1. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 461. 2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем: Руководство для врачей / Кисина В.И., Забиров К.И., Гуцин А.Е.; под ред. Кисиной В.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 219–220. 3. Акушерская агрессия, v.2.0/ Радзинский В.Е. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017; 257, 749. 4. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Современные взгляды на спаечные процессы в брюшной полости при трубно-перитонеальном бесплодии. Акушерство и гинекология, 2016; 11: 148–152. 5. Петрович Е.А., Манухин И.Б. Инновационный подход к лечению трубно-перитонеального бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2010; 9 (6): 5–10. 6. Трошина Н.А., Долгушин И.И., Долгушина В.Ф. с соавт. Микробиологическая эффективность препарата на основе гиалуронидазы у пациенток с хроническим эндометритом и миомой матки. Гинекология. 2015; 17 (6).

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Hirsch M, Begum MR, Paniz É et al. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG* 2018; 125 (5): 556–64.
- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10 (5): 261–75.
- Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod* 2015; 92 (3): 64.
- Yoshida K, Yoshihara K, Adachi S et al. Possible involvement of the E-cadherin gene in genetic susceptibility to endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27: 1685–9.
- Li J, Dai Y, Zhu H et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1. *Hum Reprod* 2016; 31 (6): 1224–35.
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (2): 66–71. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S. et al. Potentsial'naiia rol' stvolovykh kletok v patogeneze endometrioz. *Problemy reproduksii*. 2017; 23 (2): 66–71 (in Russian).]
- Liu Y, Liang S, Yang F et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 346. DOI: 10.1186/s13287-020-01856-8
- Zondervan KT, Rahmioglu N, Morris AP et al. Beyond Endometriosis Genome-Wide Association Study: From Genomics to Phenomics to the Patient. *Semin Reprod Med* 2016; 34: 242–54.
- Sapkota Y, Low S-K, Attia J et al. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod* 2015; 30: 239–48.
- Rahmioglu N, Banasik K, Christofidou P et al. Large-scale genome-wide association meta-analysis of endometriosis reveals 13 novel loci and genetically-associated comorbidity with other pain conditions. *bioRxiv* 2018.
- Li X-X, Gao S-Y, Wang P-Y et al. Reduced expression levels of let-7c in human breast cancer patients. *Oncol Lett* 2015; 9: 1207–12.
- Tan M, Luo H, Lee S et al. Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell* 2011; 146: 1016–28.
- Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep* 2016; 13: 2939–48.
- Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9: 1309. DOI: 10.3390/jcm9051309
- Albertsen HM, Ward K. Genes linked to endometriosis by GWAS are integral to cytoskeleton regulation and suggests that mesothelial barrier homeostasis is a factor in the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* 2017; 24 (6): 803–11. DOI: 10.1177/1933719116660847
- Demir AY, Groothuis PG, Nap AW et al. Menstrual effluent induces epithelial-mesenchymal transitions in mesothelial cells. *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 21–9.
- Jin X, Ren S, Macarak E, Rosenbloom J. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- β 1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation. *Matrix Biol* 2016; 51: 55–64.
- Davis FM, Stewart TA, Thompson EW, Monteith GR. Targeting EMT in cancer: opportunities for pharmacological intervention. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35 (9): 479–88.
- Somigliana E, Viganò P, Benaglia L et al. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 415–21.
- Imai A, Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149: 131–5.
- Ahmad G, Kim K, Thompson M et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 3. Art. No.: CD000475. DOI: 10.1002/14651858.CD000475.pub4
- Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 15–22.
- Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surgery Today* 2014; 44: 405–20. PUBMED: 23657643
- Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME. Chance of adhesion formation after laparoscopic salpingo-ovariolysis: is there a place for second-look laparoscopy? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10: 172–6.
- Swank DJ, Swank-Bordewijk SC, Hop WC et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2003; 361: 1247–51.
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2018; 5: 150–4. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Gestageny v terapii endometrioz. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 5: 150–4 (in Russian).]
- Searchable R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94: 464–71.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 52–6.
- Ichikawa M, Akira S, Kaseki H et al. Accuracy and clinical value of an adhesion scoring system: A preoperative diagnostic method using transvaginal ultrasonography for endometriotic adhesion. *J Obstet Gynaecol Res* 2020. DOI: 10.1111/jog.14191
- Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С. и др. Менеджмент эндометриом. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 30–5. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbut V.S. et al. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017; 19 (4): 30–5 (in Russian).]
- Di Paola V, Manfredi R, Castelli F et al. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. *Eur J Radiol* 2015; 84: 568–74.
- Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 505–12.
- Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32: 1393–401.
- Bazot M, Lafont C, Rouzier R et al. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 1825–33.
- Manganaro L, Vittori G, Vinci V et al. Beyond laparoscopy: 3T magnetic resonance imaging in the evaluation of posterior cul-de-sac obliteration. *Magn Reson Imaging* 2012; 30: 1432–8.
- Ahmad G, Thompson M, Kim K et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. Issue 7. Art. No.: CD001298. DOI: 10.1002/14651858.CD001298.pub5
- Leonardi M, Gibbons T, Armour M et al. When to Do Surgery and When Not to Do Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 390–407e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.014
- Дубровина С.О. Современные представления о спаечном процессе. *Доктор.Ру*. 2016; 3 (120): 34–8. [Dubrovina S.O. Sovremennye predstavleniia o spaечnom protsesse. *Doktor.Ru*. 2016; 3 (120): 34–8 (in Russian).]
- Ярмолинская М.И., Дурнева У.И., Сельков С.А. Иммуномодулятор Лонгидаз в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 45: 76–7. [Iarmolinskaiia M.I., Durneva U.I., Sel'kov S.A. Immunomodulator Longidaza v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 45: 76–7 (in Russian).]

40. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н. и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2018; 20 (1): 62–7.

[Sulima A.N., Davydova A.A., Rybalka A.N. et al. Features of the prevention and treatment of adhesions in patients with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2018; 20 (1): 62–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4582-0988

Александрина Анна Дмитриевна – врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anna221215@inbox.ru

Богунова Дяна Юрьевна – студентка лечебно-профилактического фак-та ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: bogunovadi@yandex.ru

Лесной Максим Николаевич – студент лечебно-профилактического фак-та ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: mx.lesnoy@mail.ru

Svetlana O. Dubrovina – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2424-2672

Yuliya D. Berlim – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: juliaberlim@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4582-0988

Anna D. Alexandrina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: anna221215@inbox.ru

Diana U. Bogunova – Student, Rostov State Medical University. E-mail: bogunovadi@yandex.ru

Maxim N. Lesnoy – Student, Rostov State Medical University. E-mail: mx.lesnoy@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020