

© Е. Н. Байлюк

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

УДК: 618.19-006:618.14-006.36

■ В статье рассматривается доклиническая диагностика и подходы к коррекции пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки.

■ **Ключевые слова:** матки новообразования; миома; молочной железы болезни; фиброзно-кистозная мастопатия.

Актуальность темы

Частота фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) среди женщин различных возрастных групп составляет 45–65% [6, 15, 30] и у женщин позднего репродуктивного возраста достигает 75% [20]. Риск развития рака молочной железы (РМЖ) у них зависит от интенсивности пролиферации эпителия долек и/или протоков молочной железы (МЖ) [23]. Так, если при непролиферативной форме ФКМ он превышает популяционный в 1,27 раза, то при умеренной пролиферации в 1,88 раза [9, 23, 27], а при атипической пролиферации, относимой рядом авторов к предраковому состоянию, в 4,24 раза [5, 9, 14, 16, 17, 18, 23, 24, 28, 34].

Проблема диагностики пролиферативных форм ФКМ, являющихся фактором высокого риска развития РМЖ, остается нерешенной. В настоящее время показаниями для инвазивных методов исследования состояния МЖ ориентированы преимущественно на очаговые образования, выявляемые на основании клинического, эхографического и/или рентгенологического методов исследования [7, 8, 10, 15]. В то же время известно, что до 56% случаев атипической гиперплазии МЖ протекают без его формирования [23, 25, 26, 35]. Поэтому диагностика, а следовательно, и лечение пролиферативных форм ФКМ затруднительны. В этих обстоятельствах важно определить клинические маркеры, которые тесно ассоциированы с развитием гиперпластического процесса в молочной железе. Так, в литературе показано, что фиброзно-кистозная мастопатия развивается у 69–89% больных миомой матки [11, 20]. Однако до настоящего времени не описана структура и характер пролиферативных изменений в эпителии молочной железы при миоме матки.

Принято считать, что для надежной профилактики любых форм рака молочной железы необходимым условием является значительное снижение уровня циркулирующих эстрогенов [1, 3, 4, 7, 8, 14, 29, 31]. У больных раком молочной железы это достигается с помощью овариэктомии или супрессии овариальной функции при назначении агонистов гонадотропин-рилизинг гормона [12, 13, 15]. Однако до настоящего времени не изучено влияние овариэктомии у женщин с пролиферативными формами ФКМ на активность пролиферации в эпителии молочной железы и чувствительность его к эстрогенам.

Таким образом, требует обоснования необходимость включения больных миомой матки в группу повышенного риска развития РМЖ с разработкой превентивной диагностики предрака и РМЖ с использованием современных инвазивных технологий.

Цель исследования

Изучение особенностей пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки и разработка подходов к их диагностике и коррекции.

Задачи исследования

1. Определить характер пролиферативных процессов в молочных железах у больных миомой матки.
2. Провести анализ показателей относительного риска развития рака молочной железы у больных миомой матки по критериям модели Гейла.
3. Исследовать активность пролиферации, апоптоза и чувствительность к эстрогенам эпителия молочных желез у больных миомой матки на основании определения содержания в нем факторов пролиферации (Ki-67, PCNA), апоптоза (Mcl-1, p53) и α -эстрогеновых рецепторов (ER).
4. Изучить влияние овариэктомии у больных миомой матки на пролиферативную активность эпителия и патоморфоз фиброзно-кистозных изменений в молочной железе.
5. Оценить чувствительность и специфичность метода мультифокальной трепан-биопсии молочной железы под эхографическим контролем при диагностике пролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии у больных миомой матки с повышенным относительным риском развития рака молочной железы.

Обследованы 214 женщин, из которых 102 женщины составили группу сравнения, 112 больных — основную группу. Основная группа включала больных миомой матки в возрасте от 35 до 55 лет ($47,8 \pm 5,4$ года), которым предстояло оперативное вмешательство по поводу данного заболевания. Во время оперативного вмешательства у 38,5% больных выполнено двухстороннее, а в 10% случаев — одностороннее удаление яичника. В качестве показаний для овариэктомии служили: опухоли и опухолевидные процессы яичника, атипичная гиперплазия молочной железы, пролиферативная ФКМ без атипии.

Группа сравнения включала женщин без клинических и/или эхографических признаков миомы матки в возрасте от 35 до 55 лет ($47,3 \pm 2,1$ года).

Обследование включало в себя, наряду с общепринятыми методами, физикальное, ультразвуковое и рентгенологическое исследования молочных желез, оценку относительного риска развития рака молочной железы по критериям модели Гейла на ближайшие 5 лет и на всю жизнь, мультифокальную трепан-биопсию, экс-

цизионную биопсию МЖ и морфологические методики.

При вычислении относительного риска развития РМЖ согласно модели Гейла (Breast Cancer Detection Project, 1989) учитывался возраст пациентки, возраст менархе, возраст рождения первого живорожденного ребенка, число биопсий молочной железы, наличие либо отсутствие атипичной гиперплазии при предшествующем гистологическом исследовании, число больных РМЖ родственников первой степени родства. В качестве популяционного 5-летнего риска для европеоидной этнической группы считали индекс Гейла, не превышающий 1,69 [32]. Повышенным относительным риском развития РМЖ на ближайшие 5 лет считали индекс Гейла $\geq 1,7$.

Эхографическое исследование молочных желез проводилось на аппарате «Acusson» фирмы Siemens (Германия) с использованием линейного датчика с частотой 7,5–10 МГц. С целью количественного анализа изображения МЖ проводили измерение толщины их паренхимы (фиброгландулярной зоны, ФГЗ) и ширины протоков. При оценке толщины ФГЗ датчик располагали в проекции верхне-наружного квадранта МЖ. При этом толщину ФГЗ определяли как расстояние между передним и задним листками расщепленной фасции МЖ.

Рентгеновая маммография выполнялась в двух проекциях (кранио-каудальной и косой) на аппарате фирмы Siemens при стандартной укладке большой. На рентгенограмме оценивали наличие очаговой тени в МЖ, наличие микрокальцинатов, спикул. Проводилась визуализация лимфатических узлов в подмышечных, над- и подключичных, парастернальных областях.

У больных основной группы неинвазивная диагностика состояния молочной железы, включающая перечисленные методы, выполнялась дважды: перед оперативным вмешательством по поводу миомы матки и через 9–12 месяцев после операции.

Мультифокальная трепан-биопсия МЖ проводилась у женщин основной группы. Показаниями для нее явились: повышенный 5-летний относительный риск развития рака молочной железы ($\geq 1,7$); наличие очагового образования в молочной железе. Применялась автоматическая биопсийная система BARD «MAGNUM» с диаметром иглы 16G. При этом осуществлялось взятие 3–5 столбиков ткани МЖ диаметром 2 мм из одной точки пункции с различным направлением иглы.

Секторальная резекция МЖ в проекции зоны предшествующей мультифокальной трепан-биопсии проводилась у женщин основной груп-

пы, имеющих пролиферативные формы ФКМ, после операции по поводу миомы матки.

У женщин группы сравнения материал для морфологического исследования получали при проведении пластической операции на молочной железе (редукционной маммопластики).

Морфологическое исследование включало гистологический и иммуногистохимический метод с количественным определением показателей экспрессии маркеров пролиферации (Ki-67, PCNA), апоптоза (p53, Mcl-1) и эстрогеновых рецепторов (α ER) в эпителии молочной железы. В качестве таких показателей определены относительная площадь экспрессии, доля и оптическая плотность иммунопозитивных структур в эпителии МЖ. Постановку иммуногистохимической реакции осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных мышиных антител к PCNA (Dako, clone PC-10, 1:300), Ki-67 (Dako, Clone Ki-67, 1:25), p53 (Dako, clone DO-7, 1:25), Mcl-1 (Novo-castra, clone 38G3, 1:100), ER (Dako, clone 6F11, 1:40).

Относительную площадь экспрессии (S, %) для маркеров ER-, p-53-, PCNA- и Ki-67 вычисляли как отношение площади иммунопозитивных ядер эпителиоцитов (S(+)) к общей площади ядер эпителиоцитов (S_{всех ядер}): $S = S(+)/S_{\text{всех ядер}}$.

Относительную площадь экспрессии (S, %) для маркера Mcl-1 вычисляли как отношение площади иммунопозитивных эпителиоцитов (S(+)) к общей площади эпителиоцитов (S_{всего эпителия}): $S = S(+)/S_{\text{всего эпителия}}$.

Долю иммунопозитивных структур (ППС) рассчитывали как отношение иммунопозитивных структур (долек и протоков) к общему числу структур (долек и протоков) во всем гистологическом срезе: $\text{ППС} = \text{число иммунопозитивных структур} / \text{общее число структур} \times 100\%$.

Величина оптической плотности вычислялась автоматически. При выраженной реакции ее значение было близко к 0, а при отсутствии окрашивания соответствовало 2,41 ед. Расчет показателей производился в пяти полях зрения, после чего вычислялась их средняя величина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением компьютеризированного пакета программ прикладного статистического анализа «Statistica 6.0». Использовали общепотребительные методы параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применя-

лись: при сравнении двух групп — t-критерий Стьюдента, трех и более — критерий Стьюдента-Ньюмана-Коулза, Краскела-Уоллиса, метод максимального правдоподобия. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали $<0,05$. Все полученные результаты подвергались статистической обработке на портативном компьютере Intel Pentium M 1,8 GHz с помощью программы «Statistica 6.0». Коэффициент корреляции r и ее достоверность рассчитывали по Брауэ-Пирсон, где 0,3–0,5 — умеренная, 0,5–0,7 — значительная и 0,7–0,9 — сильно выраженная связь. Индекс относительного риска развития РМЖ Гейла определяли с помощью специализированной компьютерной программы «Gail Model Risk Assessment Tool». Чувствительность метода трепан-биопсии под эхографическим контролем оценивали по формуле: $a/(a+c)$, где a — истинно положительный результат, c — ложноотрицательный. Специфичность метода определяли по формуле: $d/(b+d)$, где b — ложноположительный результат, d — истинно отрицательный.

Результаты исследования

Показатели относительного риска развития рака молочной железы в группах обследованных женщин

5-летний относительный риск развития РМЖ, превышающий 1,7, определен у 87,5 % женщин основной группы. В 12,5 % случаев он не превышал популяционный ($\leq 1,69$). В группе сравнения все женщины имели 5-летний относительный риск развития РМЖ, не превышающий 1,69. При проведении сравнительного анализа показателей относительного риска развития РМЖ установлено, что у больных основной группы 5-летний относительный риск развития РМЖ ($1,85 \pm 0,13$) превышал в 2 раза таковой у женщин группы сравнения ($1,0 \pm 0,18$; $p < 0,01$). Полученные нами результаты согласуются с данными популяционного исследования Colditz (2004), в котором продемонстрировано увеличение частоты новых случаев РМЖ у женщин перименопаузального возраста с сопутствующими гиперпластическими процессами матки [33]. Таким образом, миому матки можно рассматривать в качестве фактора риска развития РМЖ.

Структура пролиферативных процессов в молочных железах в группах обследованных женщин

На основании гистологического исследования, выполненного у 98 (87,5%) женщин основной группы (5-летний относительный риск развития

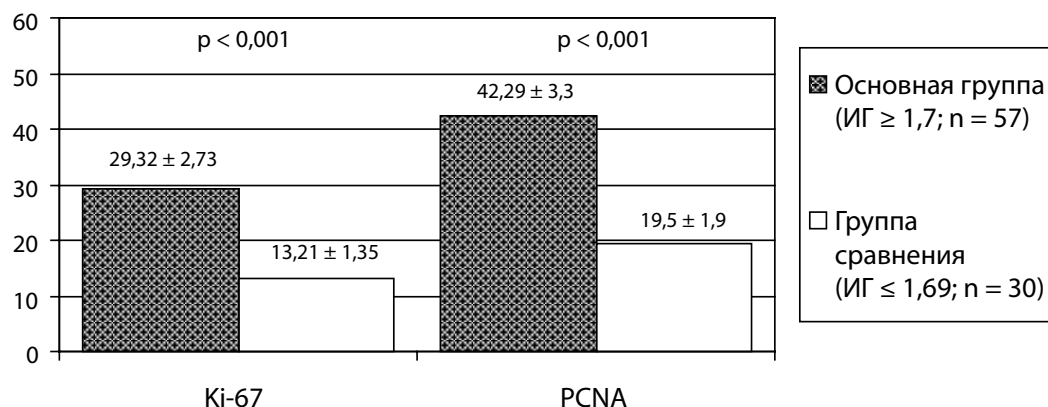


Рис. 1. Относительная площадь экспрессии факторов пролиферации Ki-67 и PCNA в эпителии молочной железы у обследованных женщин

РМЖ $\geq 1,7$), определена структура пролиферативных изменений в МЖ. У 96,0% женщин основной группы выявлены гистологические признаки ФКМ, у 4,0% — рак молочной железы. В структуре ФКМ преобладали ее пролиферативные формы (61,3%). При этом атипическая гиперплазия МЖ выявлена в 12,2%, пролиферативная ФКМ без атипии — в 38,8% случаев. Непролиферативная форма ФКМ выявлена у 34,7% больных основной группы.

У женщин группы сравнения при гистологическом исследовании определен характер фиброзно-кистозных изменений в ткани МЖ (n = 30; 29,4%). При этом преобладали непролиферативные формы ФКМ (n = 24; 80,0%). ФКМ с пролиферацией эпителия МЖ без атипии выявлена в 16,7% случаев (n = 5). Атипическая гиперплазия МЖ и рак молочной железы у женщин группы сравнения не были выявлены.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Я. В. Бохмана (2001), в которых в 70% случаев было показано сочетание ФКМ и миомы матки у женщин перименопаузального возраста [2]. Возможно, это обусловлено универсальностью механизмов эстрогенозависимой пролиферации в органах-мишенях репродуктивной системы. Таким образом, миому матки возможно рассматривать в качестве клинического маркера пролиферативных форм ФКМ.

Показатели пролиферативной активности Ki-67 и PCNA и содержания эстрогеновых рецепторов (α ER) в эпителии молочной железы в группах обследованных женщин

При анализе экспрессии факторов пролиферации в эпителии молочной железы у больных миомой матки выявлено, что площадь экспрессии Ki-67 и PCNA в 2 раза превышает таковые у женщин группы сравнения (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных миомой матки в ткани молоч-

ной железы увеличено количество очагов с выраженной активностью пролиферации. Отмеченный нами высокий уровень экспрессии как PCNA, так и Ki-67 в них, по всей видимости, свидетельствует о том, что в очагах пролиферации преобладают активно делящиеся эпителиоциты.

При анализе экспрессии рецепторов эстрогенов в эпителии молочной железы в группах обследованных женщин значимых отличий в отношении исследуемых показателей не получено.

Результаты исследования показателей активности апоптоза p53 и Mcl-1 в эпителии молочной железы в группах обследованных женщин

В результате анализа относительной площади экспрессии проапоптозного антигена p53 в эпителии молочной железы у больных миомой матки выявлено, что данный показатель в 2 раза превышает таковой у женщин группы сравнения (рис. 2).

Полученные результаты свидетельствуют об усилении активности апоптоза эпителия МЖ у больных миомой матки. Это может иметь адаптационный характер в ответ на усиление пролиферативной активности в эпителии молочной железы. Синхронное усиление процессов пролиферации и апоптоза в эпителии МЖ при опухолевой трансформации продемонстрировано в ряде экспериментальных исследований *in vitro* [21].

В результате сравнительного анализа относительной площади экспрессии антиапоптозного антигена Mcl-1 в эпителии молочной железы значимых отличий в отношении исследуемых показателей в обследуемых группах не выявлено.

Влияние овариэктомии на патоморфоз и активность пролиферативного процесса в эпителии молочной железы у больных миомой матки

Сравнительный анализ динамики пролиферативных изменений в эпителии МЖ в основной

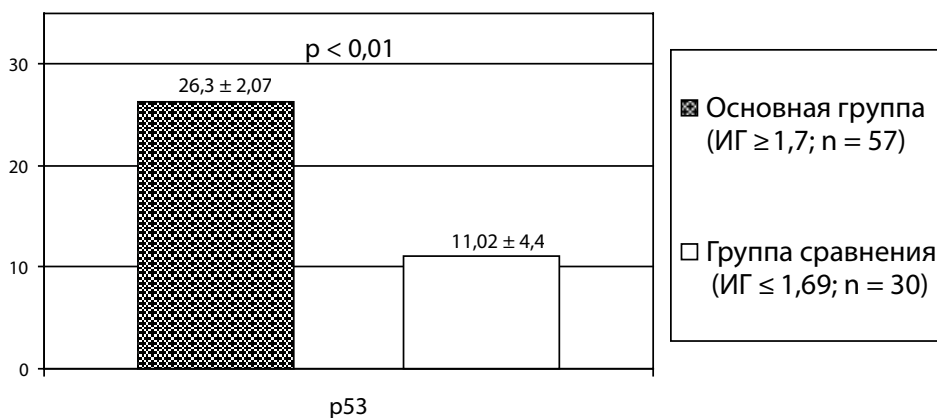


Рис. 2. Относительная площадь экспрессии проапоптозного фактора p53 и антиапоптозного антигена Mcl-1 в эпителии молочной железы у обследованных женщин

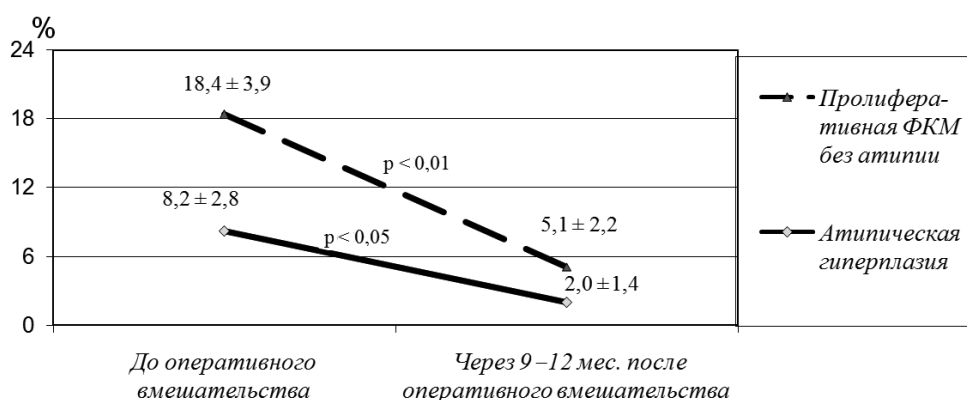


Рис. 3. Частота пролиферативной ФКМ без атипии и атипической гиперплазии МЖ у женщин основной группы до и после двусторонней овариэктомии

группе проведен на основании гистологического исследования ткани МЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства на яичниках. Выявлено, что двусторонняя овариэктомия через 9–12 месяцев приводит к четырехкратному уменьшению частоты атипической гиперплазии эпителия МЖ и пролиферативной ФКМ без атипии (рис. 3).

У больных основной группы после односторонней овариэктомии, а также без вмешательства на яичниках, уменьшения частоты выявления атипической гиперплазии МЖ и пролиферативной ФКМ без атипии через 9–12 месяцев не выявлено. Полученные нами данные соотносятся с данными ретроспективного исследования М. И. Пиддубного (2001), в котором продемонстрировано отсутствие клинических, эхографических и рентгенологических признаков ФКМ и РМЖ через 9 лет после двусторонней овариэктомии.

Анализ экспрессии факторов пролиферации в эпителии молочной железы в процессе хирургического выключения функции яичников показал двукратное уменьшение доли иммунопозитивных структур и относительной площади экспрессии

Ki-67 только после двусторонней овариэктомии (рис. 4).

В ткани МЖ после двусторонней овариэктомии у больных миомой матки отмечено также двукратное уменьшение относительной площади экспрессии и доли иммунопозитивных структур, экспрессирующих PCNA, в эпителии молочной железы (рис. 5).

Таким образом, двусторонняя овариэктомия у больных миомой матки приводит к двукратному уменьшению интенсивности пролиферативного процесса в эпителии молочной железы и регрессу пролиферативных изменений в ткани МЖ. Это может быть связано со снижением уровня циркулирующих эстрогенов. Известно, что эстрогены осуществляют митогенный эффект в ранней G1 фазе, активируя протеины, вовлеченные в контроль клеточного цикла и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления. Формирование пролиферативных изменений в МЖ является результатом избыточной гормональной стимуляции ткани МЖ, возможной при высокой чувствительности ее эпителия к воздействию эстрогенов.

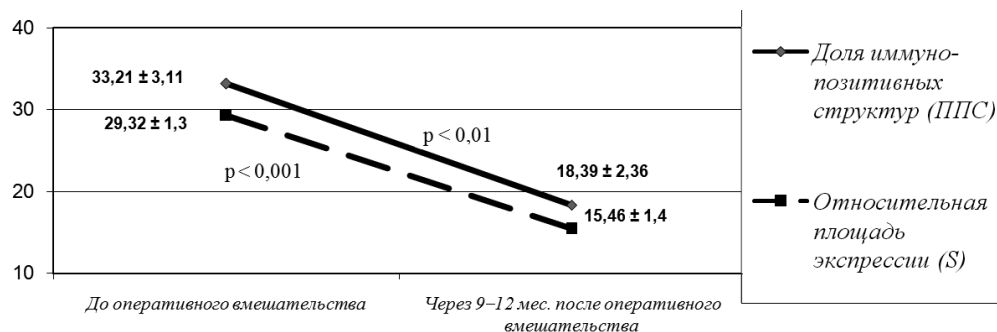


Рис. 4. Доля иммунопозитивных структур и относительная площадь экспрессии Ki-67 у женщин основной группы до и после двусторонней овариэктомии

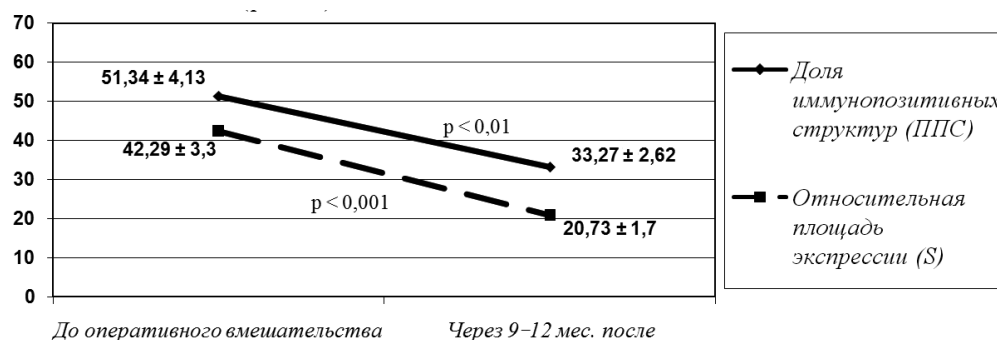


Рис. 5. Доля иммунопозитивных структур и относительная площадь экспрессии PCNA у женщин основной группы до и после двусторонней овариэктомии

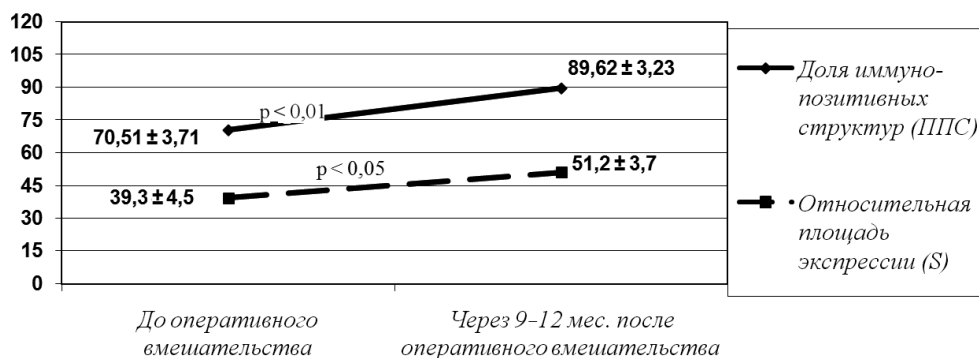


Рис. 6. Относительная площадь экспрессии рецепторов эстрогенов (αER) в ткани молочной железы при выполнении двусторонней овариэктомии у женщин основной группы

Влияние овариэктомии на содержание эстрогеновых рецепторов (αER) в эпителии молочной железы у больных миомой матки

В результате анализа показателя относительной площади экспрессии αER и доли иммунопозитивных структур (ППС) в ткани молочной железы у больных миомой матки выявлено достоверное увеличение данных показателей после двусторонней овариэктомии (рис. 6).

Полученные результаты согласуются с данными исследования И. Ю. Когана (2008), в котором показано увеличение содержания рецепторов эстрогенов в эпителии МЖ при снижении уровня циркулирующих эстрогенов. Повышение экспрессии

эстрогеновых рецепторов в эпителии МЖ через 9–12 месяцев после выполнения двусторонней овариэктомии у больных основной группы, вероятно, связано с наличием отрицательной обратной связи между уровнем циркулирующих эстрогенов и содержанием α-ER в эпителии молочной железы.

Чувствительность и специфичность мультифокальной трепан-биопсии молочной железы под эхографическим контролем при выявлении пролиферативных форм ФКМ у больных миомой матки

Анализ результатов оценки диагностических характеристик метода мультифокальной трепан-

биопсии молочной железы под эхографическим контролем по предложенной нами методике (выявления локальной дуктэктазии и локального утолщения паренхимы) позволил определить чувствительность метода — 96%, специфичность — 98%. Вероятно, высокая чувствительность метода при выявлении пролиферативных форм ФКМ обусловлена расширением просвета протоков МЖ при внутрипротоковой пролиферации и локальным утолщением фиброгландулярной зоны при внутридольковой пролиферации эпителия МЖ.

Выводы

1. На основании комплексного исследования определены клиничко-морфологические изменения в молочных железах у больных миомой матки; наиболее часто миома матки сочетается с пролиферативными (58,0%) и непролиферативными (34,7%) формами фиброзно-кистозной мастопатии; рак молочной железы выявляется у 4,0% больных миомой матки.
2. У больных миомой матки повышен относительный риск развития рака молочной железы, что подтверждено двукратным увеличением у них индекса Гейла, рассчитанного на 5 лет, и трехкратным — на всю жизнь по сравнению с таковыми у пациенток без миомы матки.
3. У больных миомой матки по сравнению с пациентками, не имеющими данное заболевание, в молочных железах в 2 раза увеличено количество очагов с высокой активностью пролиферации и апоптоза эпителия.
4. У больных миомой матки чувствительность эпителия молочных желез к эстрогенам не отличается от таковой у женщин, не имеющих миому матки, и увеличивается в 2 раза через 9–12 месяцев после выполнения двусторонней овариэктомии.
5. Двусторонняя овариэктомия у больных миомой матки приводит к снижению пролиферативной активности эпителия молочной железы, что подтверждается двукратным уменьшением содержания в нем факторов Ki-67 и PCNA; у 19,1% больных миомой матки с пролиферативными формами фиброзно-кистозной мастопатии двусторонняя овариэктомия приводит к регрессу пролиферативных изменений в ткани молочных желез.
6. Чувствительность метода мультифокальной трепан-биопсии МЖ под эхографическим контролем у больных миомой матки с повышенным 5-летним относительным риском развития РМЖ при выявлении пролиферативных форм ФКМ составляет 96%, специфичность — 98%.

Литература

1. Берштейн Л. М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
2. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. — СПб.: Нева-люкс, 2001. — 240 с.
3. Величина коэффициента Гейла у больных раком молочной железы: связь с менструальным статусом, массой тела и рецепторным фенотипом опухоли / Берштейн Л. М. [и др.] // *Вопр. онкол.* — 2004. — Т. 50, №3. — С. 311–315.
4. Влияние овариэктомии на морфологические и гистохимические проявления пролиферативной мастопатии у женщин с миомой матки / Байлюк Е. Н. [и др.] // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2006. — Т. LV, спецвыпуск. — С. 93–94.
5. Зависимость состояния молочной железы у больных миомой матки от объема оперативного вмешательства на придатках / Байлюк Е. Н. [и др.] // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2006. — Т. LV, вып. 1. — С. 8–11.
6. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России / Мерабишвили В. М. [и др.]. — СПб., 2005. — 312 с.
7. Коган И. Ю., Полянин А. А., Тарасова М. А. Исследование молочных желез в практике акушера-гинеколога. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 24 с.
8. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь / Коган И. Ю. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. — 40 с.
9. Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А. Патология молочной железы. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
10. Профилактика рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы / Семиглазов В. Ф. [и др.] // *Вопросы онкологии.* — 2006. — №3. — С. 247–257.
11. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов / Волобуев А. И. [и др.] // *Акуш. и гин.* — 2003. — №5. — С. 27–31.
12. Семиглазов В. Ф. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2000. — вып. 2. — С. 7–11.
13. Семиглазов В. Ф. Профилактика опухолей молочной железы. — СПб.: Знание, 1993. — 240 с.
14. Семиглазов В. Ф., Нургазиев К. Ш., Арзуманов А. С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). — Алма-Амата, 2001. — 344 с.
15. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. — СПб.: Боргес, 2005. — 350 с.
16. Серов В. Н., Ермолаев О. Ю., Терещин А. Т. Состояние молочных желез при эндокринных формах бесплодия, сочетающегося с гиперпролактинемией // *Маммология.* — 1998. — №1. — С. 3–6.
17. Современные подходы к профилактике рака молочной железы у больных пролиферативными процессами репродуктивной системы / Айламазян Э. К. [и др.] // *Медицинский академический журнал.* — 2006. — Т. 6, №3. — С. 16–27.
18. Состояние молочной железы у женщин в хирургической постменопаузе в зависимости от объема оперативного

- вмешательства на придатках / Байлюк Е. Н. [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — прилож. — С. 67–68. — (Материалы 1-го Международного конгресса по репродуктивной медицине. — М.: Медиа сфера, 2006).
19. Состояние органов-мишеней у больных, оперированных по поводу миомы матки / Пиддубный М. И. [и др.] // Акуш. и гин. — 2001. — № 5–6. — С. 17–21.
20. Тагиева Т. Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста // Гинекология. — 2001. — № 3. — С. 23–28.
21. 17-Beta-estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells / Russo J. [et al.] // FASEB J. — 2006. — Vol. 20. — P. 1622–1634.
22. Benign biopsies in the prevalent round of breast screening: review of 137 cases / Burnett S. J. [et al.] // Clin. Radiol. — 1995. — Vol. 50, N 4. — P. 254–258.
23. Benign breast disease and the risk of breast cancer / Hartmann L. C. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 229–237.
24. Bilimoria M. M., Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies // CA Cancer J. Clin. — 1995. — Vol. 5. — P. 263–278.
25. Core biopsy as alternative to fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of breast tumors / Caruso M. L. [et al.] // The oncologist. — 1998. — Vol. 3. — P. 45–49.
26. Core biopsy in the preoperative diagnosis of breast carcinoma / Caruso M. L. [et al.] // Minerva Ginecol. — 1998. — Vol. 50, N 9. — P. 347–354.
27. Dumitrescu R. G., Cotarla I. Understanding breast cancer risk — where do we stand in 2005? // J. Cell. Mol. Med. — 2005. — Vol. 9. — P. 208–221.
28. Early life factors and incidence of proliferative benign breast disease / Baer H. J. [et al.] // Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention. — 2005. — Vol. 14. — P. 2889–2897.
29. Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations / Cavalieri E. [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. Monograph. — 2000. — Vol. 27. — P. 75–94.
30. Goehring C., Morabia A. Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types // Epidemiol. Rev. — 1997. — Vol. 19. — P. 310–327.
31. Henderson B. E., Feigelson H. S. Hormonal carcinogenesis // Carcinogenesis. — 2000. — Vol. 21. — P. 427–433.
32. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually / Gail M. H. [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. — 1989. — Vol. 81. — P. 1879–1886.
33. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status / Colditz G. A. [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96. — P. 218–228.
34. Santen R. J., Mansel R. Benign Breast Disorders // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 275–285.
35. Stereotactic core biopsy of nonpalpable breast lesions / Strong J. W. [et al.] // J. S. C. Med. Assoc. — 1995. — Vol. 91, N 12. — P. 489–496.

CLINICOMORPHOLOGIC FEATURES OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN MAMMARY GLAND OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

Baylyuk E. N.

■ **Summary:** This article describes preclinical diagnostics and approaches to the correction of hyperproliferative processes in mammary gland in patients with uterine myoma.

■ **Key words:** uterine neoplasms; uterine; breast disease; fibrocystic breast disease.

■ Адреса авторов для переписки

Байлюк Евгений Николаевич — к. м. н., врач.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отделение оперативной гинекологии.

199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Baylyuk Evgeniy Nikolaevich — MD.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Department of Gynecological Surgery.

199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru