

Л. Х. Джемлиханова¹, М. Ю. Смирнова¹, Д. А. Ниаури¹, И. М. Кветной²

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ФАКТОРОВ РОСТА В МИОМЕТРИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ И АДЕНОМИОЗЕ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

² Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

Известна зависимость развития миомы матки и аденомиоза от влияния гормональных факторов — половых стероидных гормонов. В то же время эти заболевания представлены различными типами тканей: узел миомы матки представляет собой очаг локальной пролиферации гладкомышечных волокон, а участки аденомиоза — это разрастание эндометриоидной (эпителиальной) ткани в миометрии. Несмотря на различный гистогенез, при эпидемиологических исследованиях показано частое синхронное развитие миомы матки и аденомиоза — до 40% больных миомой матки имеют в качестве сопутствующего заболевания аденомиоз, у 22% больных аденомиозом выявляется миома матки [1–4].

На протяжении менструального цикла половые стероидные гормоны модулируют пролиферативную активность клеток эндометрия и миометрия, активируя специфические клеточные рецепторы, а также изменяя экспрессию различных факторов роста (сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста и др.). Показана значительная роль факторов, регулирующих пролиферацию на молекулярном уровне, в узлах миомы матки, очагах аденомиоза [1; 5–11], однако данные разных авторов нередко противоречивы, в литературе практически отсутствуют сведения о пролиферативном потенциале миометрия при миоме матки и аденомиозе.

Сочетание миомы матки и аденомиоза традиционно рассматривается как одно из показаний к хирургическому лечению больных, в том числе к проведению радикальных по объёму операций. В настоящее время радикальному хирургическому лечению всё чаще предпочитают органосохраняющие операции. В то же время, при выполнении органосохраняющих операций рецидив, как правило, связан с прогрессированием миомы матки и достигает частоты 15% [12]. Возможно это связано с отсутствием критериев определения индивидуального прогноза развития заболевания и персонализации тактики ведения больных. В связи с этим, представляют интерес данные о состоянии миометрия у больных с миомой матки, аденомиозом, а при сочетании этих заболеваний — оценка степени активности пролиферативных процессов и риска рецидивирования.

Цель работы — сравнительная характеристика уровня экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов и факторов пролиферации в узлах лейомиомы матки и миометрии у больных с миомой матки и аденомиозом.

Методы. Обследовано 15 женщин с миомой матки и аденомиозом в возрасте от 27 до 46 лет, из них 9 женщин с миомой матки (средний возраст $40,0 \pm 5,36$ лет) и 6 женщин с миомой матки в сочетании с аденомиозом (средний возраст $41,7 \pm 4,7$ лет). Длительность заболевания миомой матки к моменту операции у больных с сочетанием

миомы матки и аденомиоза составила в среднем 7,2 года (от 2 до 13 лет), в группе больных с миомой матки — 6,3 года (от 1 года до 8 лет).

Показаниями к оперативному лечению больных при сочетании миомы матки с аденомиозом явились: наличие множественных гиперпластических процессов органов репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) — 3, планирование беременности — 2, синдром хронических тазовых болей — 2, быстрый рост миомы матки — 1, при этом у 4 женщин аденомиоз был выявлен в процессе оперативного вмешательства по поводу миомы матки. У больных с миомой матки показаниями к операции были: быстрый рост миомы матки — 5, планирование беременности — 2, бесплодие — 2, наличие сочетанной патологии яичников — 2, рецидив заболевания — 1, синдром хронических тазовых болей — 1.

Органосохраняющие операции (миомэктомия) выполнены 2 больным при сочетании миомы матки и аденомиоза (33,3%) и 4 больным с миомой матки (44,4%). Радикальные операции (экстирпация или надвлагалищная ампутация матки) проведены у 4 (66,7%) и 5 женщин (55,6%), соответственно.

Проведенное обследование включало клинико-anamnestическое, клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза (на аппарате «Acuson», Корея) с последующим вычислением объема матки, гистологическое исследование операционного материала с целью верификации диагноза. Для выполнения иммуногистохимического исследования отбирались образцы макроскопически неизменённого миометрия на расстоянии не менее 2 см от капсулы узлов лейомиомы объёмом около 1 см³. Перед постановкой иммуногистохимической реакции производилась оценка препарата после окраски гематоксилином и эозином для подтверждения отсутствия морфологических признаков пролиферативного процесса (лейомиомы, аденомиоза). Из узлов лейомиомы отбирались образцы путём иссечения ткани на глубину 1,2–1,5 см от капсулы. Объём образцов ткани составлял около 1 см³. Образцы тканей с аденомиозом получали путем иссечения визуально изменённых участков при диффузной форме и иссечения узлов аденомиоза при узловой форме заболевания с последующей стандартной окраской гематоксилином и эозином для подтверждения морфологической картины заболевания.

Имуногистохимическим методом в тканях лейомиомы (для всех больных) и интактного миометрия (в случае радикальных операций) выявляли экспрессию рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), маркера пролиферации Ki-67, сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β). Все маркеры исследовали на парафиновых срезах (толщина 5 мкм) авидин-биотиновым иммунопероксидазным методом. Предварительно образцы тканей фиксировали в нейтральном формалине (pH = 7,2).

Постановку иммуногистохимической реакции осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных мышиных антител к ER, PR, Ki-67 («Dako», Дания), СЭФР, ТФР-β («Novocastra», Великобритания) и системы визуализации Dako Cytomation LSAB2 System-HRP («Dako», Дания), состоящей из биотинилированных козьих антикरोличьих и антимиоциновых антител, стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой хрена и 3,3'-диаминобензидина. Перед постановкой реакции проводилась демаскировка антигена в 0,01 М цитратном буфере (pH 7,60). Инкубация с первыми (специфичными) антителами осуществлялась: с антителами к ER в разведении 1:80 в течение 1 часа при 37°C; с антителами к PR в разведении 1:50 — 30 мин при 37°C; с антителами к Ki-67 в разведении 1:100 — 30 мин при комнатной температуре; с антителами к СЭФР в разведении 1:50 — 60 мин при комнатной температуре; с антителами

к ТФР-β в разведении 1:40, инкубация 60 мин при комнатной температуре. В качестве позитивного контроля на ER, PR использована ткань эндометрия, на Ki-67 и ТФР-β — слизистая оболочка желудка, на СЭФР — плацента.

Негативный контроль во всех случаях проводился с использованием неиммунной сыворотки вместо первичных антител.

На заключительном этапе препараты докрашивали гематоксилином для выявления ядер.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимической реакции получали микрофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения «АСТ-1», версия 2.12. Получали по 5 микрофотографий соответственно 5 случайно выбранным полям зрения при увеличении ×200 для каждого образца.

В дальнейшем, с помощью программы компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия) оценивали площадь, занятую иммунопозитивными структурами, относили ее к общей площади кадра и рассчитывали показатель относительной площади (%), в котором и выражалась экспрессия исследуемых маркеров.

Вторым показателем, характеризующим экспрессию изучаемых маркеров, был выбран показатель оптической плотности. Программа «Морфология 5.0» позволяет определить интенсивность света определенной длины волны, прошедшего через заданный участок препарата. Показатель оптической плотности (A) рассчитывался по формуле

$$A = -\ln(I/I_0),$$

где I — интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества в выделенной области, соответствующей локализации иммунопозитивных структур,

I_0 — интенсивность (в качестве которой принималась интенсивность светового потока) падающего светового потока, прошедшего через иммунонегативные участки цитоплазмы (схема).

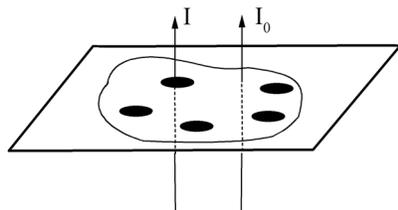


Схема определения показателей для расчёта оптической плотности

I — интенсивность светового потока, прошедшего через слой светопоглощающего вещества в выделенной области, соответствующей локализации иммунопозитивных структур, I_0 — интенсивность светового потока, прошедшего через иммунонегативные участки цитоплазмы.

Измерение оптической плотности проводилось при длине волны 450 нм, поскольку ранее нами было показано, что при такой длине волны показатель оптической плотности оказывается наиболее чувствительным к изменению интенсивности коричневого окрашивания. Большой показатель оптической плотности соответствует большей интенсивности экспрессии иммуногистохимического маркера.

Статистическая обработка производилась с помощью программы Statistica 6.0. При сравнении выборок пользовались непараметрическим критерием Манна-Уитни, при оценке частот событий — точным критерием Фишера. Связь между параметрами оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. При анализе клинико-анамнестических данных выявлено, что 71,4% больных, имеющих сочетание миомы матки и аденомиоза, и 72,7% больных миомой матки имели регулярный менструальный цикл, у остальных женщин отмечены ациклические маточные кровотечения. В группе больных, страдающих миомой матки и аденомиозом, беременности, роды и искусственные аборт в прошлом были у всех (100%), самопроизвольные аборт — у 2 (33,3%) больных, жалоб на первичное или вторичное бесплодие никто не предъявлял. В группе больных миомой матки беременности в прошлом были у 7 больных (77,8%), роды — у 5 (55,6%), искусственные и самопроизвольные аборт — у 6 (66,7%) и 2 (22,2%), соответственно. В этой группе 2 (22,2%) женщины предъявляли жалобы на первичное бесплодие и 1 (11,1%) — на вторичное.

При анализе послеоперационного материала у большинства больных (5 женщин) с сочетанием заболеваний отмечено наличие 3 и более узлов миомы матки субсерозной, интрамуральной и субсерозно-интрамуральной локализации. Диаметр исследованных узлов составил от 2,5 см до 4,5 см. У одной больной определена атипичная форма миомы матки — шеечный узел диаметром 8 см. У 5 больных этой группы имелась диффузная форма аденомиоза I–II степени, у 1 больной — узловая форма. У 7 больных с миомой матки имелась множественная миома матки, у 1 из них — с субмукозной локализацией узла, у 2 больных — интрамуральные узлы диаметром 8–10 см, у остальных имелись узлы диаметром от 2,5 см до 4,5 см.

При изучении иммуногистохимических показателей морфологически неизменного миометрия нами выявлено, что уровень экспрессии фактора пролиферации Ki-67 в миометрии больных с лейомиомой превышает аналогичный показатель у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза (при сочетании миомы матки с аденомиозом Ki-67 в миометрии не определялся) (табл. 1).

Таблица 1

Величины относительной площади экспрессии исследуемых маркеров (%) в миометрии у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза и у больных с миомой матки (M±m)

Больные	Рецепторы эстрогенов	Рецепторы прогестерона	Ki-67	ТФР-β	СЭФР
С сочетанием миомы матки и аденомиоза (n = 6)	3,71±3,57	9,41±5,92	0,00	11,15±7,72	0,27±0,49
С миомой матки (n = 10)	2,52±3,21	7,67±4,31	0,06±0,06*	19,12±12,06	3,20±1,07*

* Различия достоверны по тесту Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Исследование уровня экспрессии СЭФР в миометрии выявило достоверно более высокие значения у больных с миомой матки по сравнению с больными, имеющими сочетание миомы матки и аденомиоза. При исследовании морфологически неизменного миометрия у больных обеих групп нами выявлена тенденция к повышению уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона в наблюдениях больных с быстрым ростом узлов и большим размером опухоли, однако достоверных отличий нами не получено.

При оценке интактного миометрия по относительной площади экспрессии ТФР-β достоверных различий между сопоставляемыми группами больных не было выявлено (табл. 1).

При анализе экспрессии исследуемых маркеров в узлах лейомиомы матки нами не было выявлено достоверных различий между больными с изолированной миомой матки и миомой матки в сочетании с аденомиозом (табл. 2).

Таблица 2

Величины относительной площади экспрессии иммуногистохимических маркеров (%) в тканях узлов лейомиомы у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза и у больных с миомой матки ($M \pm m$)

Больные	Рецепторы эстрогенов	Рецепторы прогестерона	Ki-67	ТФР- β	СЭФР
С сочетанием миомы матки и аденомиоза (n = 6)	1,27 \pm 1,48	7,37 \pm 9,03	0,02 \pm 0,03	6,68 \pm 4,41	0,56 \pm 1,16
С миомой матки (n = 10)	3,55 \pm 3,20	7,73 \pm 4,81	0,04 \pm 0,05	10,57 \pm 7,72	2,74 \pm 5,25

Также было произведено сопоставление площади экспрессии изучаемых маркеров в ткани лейомиомы с их экспрессией в ткани миометрия путем расчёта коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимых связей не было выявлено (при $p < 0,05$).

В целях уточнения связи уровня экспрессии изучаемых факторов с клиническими особенностями произведено сопоставление некоторых клинических характеристик и относительной площади экспрессии изучаемых факторов в миометрии и узлах лейомиомы — в каждой из сравниваемых групп (расчёт коэффициента корреляции Спирмена).

В сопоставляемых группах нами не было выявлено связи давности заболевания и экспрессии изучаемых факторов. Также нами не было выявлено связи экспрессии изучаемых маркеров с репродуктивным статусом, с объемом матки, с размерами узлов лейомиомы матки (при $p < 0,05$). Не было выявлено связей уровня экспрессии изучаемых молекулярно-биологических факторов между собой (при $p < 0,05$).

Таким образом, анализ относительной площади экспрессии факторов пролиферации в тканях узлов лейомиомы не выявил достоверных различий между больными исследуемых групп, тогда как молекулярно-биологическая характеристика морфологически неизменного миометрия у больных с миомой матки в сочетании с аденомиозом отличается от аналогичных показателей у больных миомой матки без сопутствующего аденомиоза.

В то же время, при сравнении относительной площади экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, факторов роста (СЭФР, ТФР- β) в миометрии и в лейомиоме нами не выявлено достоверных различий ни в одной из исследуемых групп больных. Определение маркера пролиферации Ki-67, напротив, показало более высокое содержание в тканях лейомиомы по сравнению с окружающим миометрием у больных с миомой матки в сочетании с аденомиозом (при $p < 0,05$).

При оценке другого изучаемого показателя — интенсивности экспрессии определяемых факторов — выявлено, что в миометрии выявляется достоверно более высокий показатель для СЭФР у больных, имеющих сочетание миомы матки с аденомиозом, по сравнению с больными другой группы (табл. 3). В то же время, при оценке морфологически интактного миометрия по интенсивности экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также ТФР- β нами не было выявлено достоверных отличий.

При анализе интенсивности экспрессии изучаемых маркеров в узлах лейомиомы матки нами не было выявлено достоверных различий между больными с изолированной миомой матки и больными миомой матки в сочетании с аденомиозом (табл. 4).

Для выявления значимых корреляционных связей между исследуемыми факторами произведено сопоставление показателей площади экспрессии изучаемых маркеров и интенсивности их экспрессии.

Таблица 3

Интенсивность экспрессии (выраженная в единицах оптической плотности) исследуемых маркеров в миометрии у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза и у больных с миомой матки ($M \pm m$)

Больные	Рецепторы эстрогенов	Рецепторы прогестерона	Ki-67	ТФР- β	СЭФР
С сочетанием миомы матки и аденомиоза (n = 6)	0,361 \pm 0,095	0,571 \pm 0,315	—	0,278 \pm 0,104	0,468 \pm 0,188
С миомой матки (n = 10)	0,372 \pm 0,179	0,536 \pm 0,138	0,623 \pm 0,288	0,259 \pm 0,107	0,293 \pm 0,064*

* Различия достоверны по тесту Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Таблица 4

Интенсивность экспрессии (выраженная в единицах оптической плотности) исследуемых маркеров в тканях узлов лейомиомы у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза и у больных с миомой матки ($M \pm m$)

Больные	Рецепторы эстрогенов	Рецепторы прогестерона	Ki-67	ТФР- β	СЭФР
С сочетанием миомы матки и аденомиоза (n = 6)	0,373 \pm 0,192	0,618 \pm 0,226	0,425 \pm 0,00	0,246 \pm 0,033	0,297 \pm 0,059
С миомой матки (n = 10)	0,358 \pm 0,085	0,638 \pm 0,116	0,518 \pm 0,147	0,253 \pm 0,073	0,314 \pm 0,202

В группе больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза выявлена обратная зависимость между площадью экспрессии рецепторов прогестерона и интенсивностью экспрессии СЭФР в лейомиоме ($r = -0,89$, коэффициент корреляции Спирмена, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов. Наиболее значимые результаты нами получены при сравнении площади экспрессии исследуемых показателей в тканях, в то время как оценка интенсивности экспрессии не позволила выделить существенные отличия определяемых факторов у больных двух групп.

Экспрессия антигена Ki-67 повышается в тканях параллельно повышению пролиферативной активности клеток. Значительное количество исследователей показали, что пролиферативная активность клеток лейомиомы значительно превышает таковую в нормальных миоцитах [13–15]. Показано, что уровень экспрессии Ki-67 в большинстве случаев коррелирует с уровнем рецепторов эстрогенов и/или прогестерона, подтверждая гормональную зависимость гиперпластических процессов миометрия. И. С. Сидорова и соавт., 2006 выявили, что экспрессия антигена Ki-67 в пролиферирующей лейомиоме в десятки раз превышает аналогичный показатель в простой лейомиоме [16]. Т. Д. Гуриевым [8] при анализе экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki-67, ТФР и СЭФР показано взаимное усиление активности лейомиомы матки и аденомиоза при их сочетании (при наличии пролиферирующей миомы матки). В наше исследование были включены случаи простой миомы матки. При этом показано, что пролиферативная активность миометрия у больных миомой матки снижается при наличии сопутствующего аденомиоза.

При анализе относительной площади экспрессии исследуемых маркеров в узлах лейомиомы матки нами не было выявлено достоверных различий между больными с изолированной миомой матки и миомой матки в сочетании с аденомиозом. Вероятно, молекулярно-биологический профиль лейомиомы матки носит автономный характер и не претерпевает существенных изменений при сочетании с аденомиозом.

При сравнении экспрессии рецепторов эстрогенов в лейомиоме матки и окружающем миометрии многие авторы приходят к выводу, что в тканях лейомиомы экспрессируется большее количество эстрогеновых рецепторов [17, 18]. В то же время, по данным Jakimiuk A. L et al., 1997, экспрессия рецепторов эстрогенов в лейомиоме и окружающем миометрии не различается [19]. Wei J. J. et al., 2005 показали, что уровень рецепторов стероидных гормонов в больших миоматозных узлах меньше, чем в маленьких (менее 2 см) [20]. В нашем исследовании не выявлено значимых отличий по уровню экспрессии рецепторов эстрогенов в миометрии и в узлах лейомиомы, при этом ни в одном из исследуемых образцов при морфологическом исследовании не было выявлено признаков пролиферации, а размеры исследуемых узлов превышали 2,0 см.

Многими исследователями на протяжении последних десятилетий показано стимулирующее влияние прогестерона на пролиферативную активность лейомиом [21, 22]. Vij U. et al., 1990 показали, что содержание рецепторов прогестерона в ткани лейомиомы в 3 раза больше, чем в окружающем миометрии [23]. Констатируют большее содержание рецепторов прогестерона в лейомиоме, чем в окружающем миометрии и Brandon D. D. et al., 1993; Englund K. et al., 1998, Nisolle M. et al., 1999 [24, 25, 13]. В то же время, Lake R. E., 2007 в обзорной статье отмечает, что в большинстве исследований, основанных на определении м-РНК, гибридизации *in-situ*, концентрация рецепторов половых стероидных гормонов в лейомиомах и окружающем миометрии не различается [18]. Нами также не выявлено значимых отличий в уровне рецепторов прогестерона в миометрии и лейомиоме. Выявленная нами тенденция к повышению уровня рецепторов эстрогенов и прогестерона в наблюдениях с быстрым ростом узлов и большим размером опухоли диктует необходимость дальнейших исследований.

СЭФР оказывает митогенное действие на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, способствуя росту опухоли: увеличивая пролиферативную способность гладких мышечных клеток и стимулируя ангиогенез [26]. СЭФР выявлен в клетках лейомиомы и в неизменном миометрии, причем, показано, что уровень его экспрессии в ткани опухоли выше [27–29]. По нашим данным, повышенной экспрессии СЭФР в лейомиоме не наблюдалось, однако в миометрии у больших с миомой матки без аденомиоза она была достоверно выше, чем у больших с миомой матки и аденомиозом. Вероятно, в присутствии аденомиоза пролиферативная активность миометрия снижается.

ТФР, как и СЭФР, является модулятором клеточного роста, оказывающим выраженное митогенное влияние на миометрий и ткань миоматозного узла [30]. N. Chegini, 2000, Т. С. Самойлова, Т. Е. Аль-Сейкал, 2004, De Falco M. et al., 2006 показали, что уровень экспрессии ТФР в лейомиоме в несколько раз выше по сравнению с таковым в нормальном миометрии [31–33]. Как сообщают Sozen I., Arici A., 2006, ТФР — единственный цитокин, для которого показана большая экспрессия в миоме по сравнению с миометрием [34]. В нашем исследовании не выявлено достоверных отличий экспрессии ТФР в миометрии и в узлах лейомиомы; в то же время, необходимо отметить тенденцию к снижению уровня ТФР в миометрии больших, имеющих сочетание миомы матки и аденомиоза, по сравнению с большими миомой матки.

Таким образом, исследование уровня экспрессии исследованных факторов позволяет определить уровень пролиферативной активности как лейомиомы, так и морфологически неизменного миометрия. Выполнение биопсии миометрия при выполнении органосберегающих операций на матке даст возможность оценить пролиферативный потенциал миометрия и позволит оптимизировать тактику ведения больных. Для уточнения спектра исследуемых факторов и их прогностического значения требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. *Дамиров М. М.* Аденомиоз. М., 2004.
2. *Bergholt T., Eriksen L., Berendt N. et al.* Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16, N 11. P. 2418–21.
3. *Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н.* Эндометриозы: Руководство для врачей. М., 2006.
4. *Волобуев А. И., Синицын В. А., Мальшиева В. А. и др.* Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов // *Акуш. и гинек.* 2003. № 6. С. 27–30.
5. *Сидорова И. С.* Роль факторов роста в патогенезе миомы матки // *Сидорова И. С., Рыжова О. В.* // *Акуш. и гинек.* 2002. № 3. С. 12–13.
6. *Сидорова И. С., Капустина Н. Н., Рыжова О. В.* Дооперационное прогнозирование пролиферативной активности доброкачественных гладкомышечных опухолей матки // *Акуш. и гинек.* 2004. № 5. С. 25–29.
7. *Сидорова И. С., Леваков С. А., Унанян А. Л.* Комплексная консервативная терапия миомы матки в сочетании с аденомиозом: применение препарата «Курантил» // *Consilium medicum.* 2007. Т. 9. № 6. С. 21–24.
8. *Гуриев Т. Д.* Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 47 с.
9. *Печеникова В. А.* Клиника, морфофункциональная характеристика аденомиоза и его опухолевой трансформации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 21 с.
10. *Maruo T., Ohara N., Wang J. et al.* Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis // *Hum. Reprod. Update.* 2004. Vol. 10, N 3. P. 207–220.
11. *Hever A., Roth R. B., Hevezi P. A.* Molecular characterization of human adenomyosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2006. Vol. 12, N 12. P. 737–748.
12. *Fauconnier A., Chapron Ch., Babaki-Fard K. et al.* Recurrence of leiomyomata after myomectomy // *Hum. Reprod. Update.* 2000. Vol. 6, N 6. P. 595–602.
13. *Nisolle M., Gillerot S., Casanas-Roux F. et al.* Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy // *Hum. Reprod.* 1999. Vol. 14. P. 2844–2850.
14. *Dixon D., Flake G. P., Moore A. B. et al.* Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria // *Virchows Arch.* 2002. Vol. 441. P. 53–62.
15. *Бурлев В. А.* Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки // *Пробл. репрод.* 2007. № 1. С. 26–33.
16. *Сидорова И. С., Гридасова В. Е., Зайратьянц О. В. и др.* Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки // *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2004. № 1. С. 8–11.
17. *Wu J., Cheng Y.* [Research on the relationship between estrogen receptor, progesterone receptor, cell proliferation associated antigen in uterine leiomyoma and nuclear body density of myoma, serum reproductive hormone concentrations] [Article in Chinese] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1995. Vol. 30, N 10. P. 603–607.
18. *Blake R. E.* Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth // *J. Natl. Med. Assoc.* 2007. Vol. 99, N 10. P. 1170–1184.
19. *Jakimiuk A. L., Bogusiewicz M., Tarkowski R. et al.* Estrogen receptor a and B expression in uterine leiomyoma from premenopausal women // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 82 (suppl 3). P. 1244–1249.
20. *Wei J., Chiriboga L., Mittal K.* Expression profile of the tumorigenic factors associated with tumor size and sex steroid hormone status in uterine leiomyomata // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84, N 2. P. 474–484.

21. *Matsuo H., Maruo T., Samoto T.* Increased expression of Bcl-2 protein in human uterine leiomyoma and its up-regulation by progesterone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, N 1. P. 293–299.
22. *Rein M. S.* Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis // *Environ. Health Respect.* 2000. Vol. 108, N 1. P. 791–793.
23. *Vij U., Murugesan K., Laumas K. R. et al.* Progestin and antiprogestin interactions with progesterone receptors in human myomas // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1990. Vol. 31, N 4. P. 347–353.
24. *Brandon D. D., Bethea C. L., Strawn E. Y.* Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169, N 1. P. 78–85.
25. *Englund K., Blanck A., Gustavsson I. et al.* Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, N 11. P. 4092–4096.
26. *Nowak R. A.* Identification of new therapies for leiomyomas: what in vitro studies can tell us // *Clin. Obstet. Gynec.* 2001. Vol. 44, N 2. P. 327–334.
27. *Weston G. C., Haviv I., Rogers P. A. W.* Microarray analysis of VEGF-responsive genes in myometrial endothelial cells // *Moll. Hum. Reprod.* 2002. Vol. 8, N 9. P. 855–863.
28. *Gentry C. C., Okolo S. O. et al.* Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium // *Clin. Sci. (London)*. 2001. Vol. 101, N 6. P. 691–695.
29. *Poncelet C., Madelenat P. et al.* Expression of von Willebrands factor, CD34, CD31, and vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78, N 3. P. 581–586.
30. *Самойлова Т. Е.* Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* 2003. № 4. С. 32–36.
31. *Chegini N., Tang X. M., Ma C.* Regulation of transforming growth factor- β 1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 4138–4143.
32. *Самойлова Т. Е., Аль-Сейкал Т. С.* Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* 2004. № 6. С. 35–42.
33. *De Falco M., Staibano S., D'Armiento F. P. et al.* Preoperative treatment of uterine leiomyomas: clinical findings and expression of transforming growth factor-beta3 and connective tissue growth factor // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2006. Vol. 13, N 4. P. 297–303.
34. *Sozen I., Arici A.* Cellular Biology of Myomas: Interaction of Sex Steroids with Cytokines and Growth Factors // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2006. Vol. 33, N 1. P. 41–58.

Статья поступила в редакцию 16 сентября 2009 г.