



© Г. А. Савицкий

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

РОЛЬ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРЭСТРАДИОЛЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РОСТА МИОМЫ МАТКИ

УДК: 618.14-006.36

■ В статье представлен обзор, в котором подведены итоги многолетних исследований проблем патогенеза миомы матки, в частности изложены основные положения авторской концепции патогенеза развития и роста этой широко распространенной в популяции доброкачественной гладкомышечной опухоли матки. Итоги этих исследований позволяют рассматривать миому матки как истинную гормонзависимую доброкачественную гладкомышечную опухоль, в основе патогенеза возникновения и роста которой лежат особенности локального гормонального гомеостаза матки.

■ **Ключевые слова:** миома матки; патогенез, гормонзависимость; патологическая трансформация матки; локальная гипергормонемия.

Поводом для написания этой статьи явились два события. Первое — естественная потребность автора подвести итоги почти сорокалетним исследованиям, которые выполнялись в ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН и которые были посвящены проблеме развития и роста миомы матки. Второе — это появление в отечественной печати изящной работы А. К. Политовой и соавт. [26] — методически безупречно выполненного исследования, в котором **подтверждено реальное существование феномена локальной гипергормонемии матки у человека и о наличии которого у пациенток с различными гормонзависимыми гиперпластическими процессами матки мы впервые сообщили почти три десятка лет назад [44].** В конце 60-х годов прошлого века нами [33, 38, 40, 41] совместно с В. И. Бреслером [5] были сформулированы основные положения рабочей гипотезы об особенностях патоморфогенеза гормонзависимых опухолей, развивающихся в тканях половой сферы человека **в условиях длительной гормональной гиперстимуляции.** Сформулированные для «внутреннего употребления» положения этой гипотезы прошли основательную позитивную апробацию при анализе целого ряда аспектов патогенеза гормонзависимых опухолей, возникающих у пациентов, страдавших врожденными аномалиями полового развития. Нами было сделано допущение, позволявшее считать, что в основе патогенеза гормонзависимых опухолей лежит, как правило, длительное взаимодействие двух патогенных факторов — продолжительной специфической гормональной гиперстимуляции зависимых профильных гормонзависимых тканей и наличие в стимулируемых тканях врожденных или приобретенных дефектов морфофункционального состояния, которые влияют или определяют степень их гормончувствительности и через нее модулируют тип тканевого ответа на специфическую гормональную гиперстимуляцию. Объективно мы рассматривали основные положения «своей» рабочей гипотезы как адаптированный для решения стоящих перед нами задач вариант хрестоматийной гипотезы канцерогенеза Л. М. Шабада. Однако при разработке основных положений «нашей» рабочей гипотезы возникла необходимость уточнения медико-биологического содержания ряда терминологических понятий, имеющих универсальный характер. Например, гормонзависимость профильной ткани. Мы считали ее фундаментальным свойством ткани, закрепленным в ее геноме, которое позволяет ей осуществлять свою специфическую функцию только под воздействием специфического гормона — регулятора этих функций. При этом мы установили, что чем уже специализация клеток гормонзависимой ткани, тем выше степень ее морфологической дифференцировки и тем выше степень ее гормонзависимости.

Гормончувствительность профильной гормонзависимой ткани — это закрепленное в ее фенотипе свойство адек-

ватно реагировать на адекватную специфическую гормональную стимуляцию при выполнении своей специфической функции, что позволяет ей формировать тот или иной тип ответа на тот или иной уровень гормональной стимуляции.

При изучении особенностей морфогенеза опухолей, развивающихся в условиях постоянной гипергонадотропной стимуляции в дисгенетичных гонадах пациентов с врожденными аномалиями полового развития, нам удалось выявить наличие целой гаммы тканевых реакций на гормональную гиперстимуляцию [5, 33, 38, 40, 41].

Первый тип реакции: полное отсутствие каких-либо признаков тканевого ответа конкретной профильной гормонзависимой ткани на воздействия гипергонадотропной стимуляции, хотя в этих случаях морфологическая характеристика ткани позволяла дифференцировать ее как конкретную «гормонзависимую» ткань. Мы расценили подобный тип реакции как полную потерю гормончувствительности. Причина этой потери осталась для нас неясной.

Второй тип реакции: появление в гормонзависимой профильной ткани участков с выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями, которые приводили к гибели клеточные структуры с последующим замещением их участками гиалиноза и даже кальциноза. Мы расценили возникновение подобного типа тканевой реакции как признак ее морфофункциональной недостаточности. Сохраненный уровень гормончувствительности приводит к летальным для поврежденных клеток последствиям, поскольку гормональная гиперстимуляция в таких случаях приобретает характер «запределности».

Третий тип реакции: появление очагов пролиферации клеточных элементов в массиве профильной гормонзависимой ткани, которая увеличивает функциональную массу ткани за счет увеличения числа ее клеточных элементов. Увеличение клеточной массы ткани происходило в основном за счет размножения **предварительно дедифференцированных ее клеточных элементов**. В разных морфогенетических типах гормонзависимых профильных тканях (эпителиальные ткани, специализированные клетки стромы — текаподобные структуры, лейдиговские клетки, фибробластоподобные структуры), находившихся в структуре дисгенетических гонад, была прослежена вся морфогенетическая «цепочка» процессов образования разных типов гормонзависимых опухолей: возникновение очага клеточной пролиферации → образование нодозного клеточного пролиферата → появление собственной соединительнотканно-сосудистой капсулы, которая **всегда отграничивала клеточную массу пролиферата от окружающих «родственных» тканей**, т. е. наблюдали формальное

образование доброкачественной гормонзависимой опухоли профильной ткани (твердая фиброма, текома, лейдигома, андробластома, псевдомуцинозная кистама и т. д.) и у части пациенток → появление очага малигнизации, чаще всего на периферии пролиферата (подкапсульная зона доброкачественной опухоли) → ее трансформация в злокачественную опухоль [5, 33, 35, 37, 38, 40, 41, 47].

Четвертый тип реакции: нарастающий процесс диффузной гипертрофии клеточных элементов гормонзависимой профильной ткани, который приводит к возрастанию ее функциональной массы за счет более или менее равномерного увеличения объема ее клеточных элементов [5, 33, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 47].

Все четыре типа вышеописанных морфогенетических тканевых реакций профильных гормонзависимых тканей, как ответ на длительную специфическую гормональную гиперстимуляцию, нам удалось документально зафиксировать в дисгенетичных гонадах пациенток с врожденными аномалиями половой дифференцировки и **при образовании и росте миомы матки** [5, 10, 14, 33, 35–38, 41, 47, 48, 50, 57–59].

Именно это, последнее обстоятельство, определило идеологию и методологию всех наших дальнейших исследований особенностей патогенеза возникновения и роста миомы матки. Обобщив итоги специально проведенных исследований, мы еще раз смогли убедиться в том, что, как это уже не раз подчеркивалось в литературе [3, 4, 20, 21, 52], морфогенез миомы матки протекает по тем же основным этапам, которые свойственны процессу морфогенеза доброкачественных опухолей, развивающихся в гормонзависимых тканях половой системы человека [5, 10, 14, 34, 36, 37, 49, 50, 54, 55, 57–59]. Т. е. мы *a priori* рассматривали миому матки как **истинную доброкачественную гладкомышечную гормонзависимую опухоль** матки, особенности патоморфогенеза которой полностью соответствуют представлениям об основах биологии доброкачественных опухолей [1]. При этом в своей исследовательской деятельности мы опирались на два основополагающих догмата: **первый** — матка человека является безусловно гормонзависимым органом, особенности морфофункционального состояния профильных тканей которого в каждый данный момент репродуктивного цикла прямо зависят от особенностей локального гормонального гомеостаза; **второй** — в матке человека функционируют, как минимум, четыре профильные тканевые системы, особенности морфофункционального состояния которых определяются в первую очередь содержанием в локальном кровотоке матки основных половых стероидов — *эстрадиола и прогестерона*.

В рамках этой методологической концепции мы и пытались разрешить две основные задачи, содержание которых определялось положениями нашей рабочей гипотезы о сущности патогенеза гормонзависимых опухолей: одна задача состояла в том, что **нужно было найти источник гормональной гиперстимуляции профильных гормонзависимых тканей матки**, интенсивность и параметрические особенности которой могли обеспечить возникновение условий для индукции опухолевого роста в одной из этих тканевых структур; вторая задача состояла в том, что **нужно было найти именно ту профильную тканевую систему**, в которой мог быть индуцирован процесс патоморфогенеза доброкачественной опухоли — миомы.

При изучении особенностей морфофункционального состояния профильных гормонзависимых тканевых структур матки человека в норме и некоторых видах патологии нам удалось установить, что:

I. Формирование гладкомышечной системы фетальной матки человека — будущего силового миометрия — основы сократительной системы матки — завершается только к 30–32 неделе внутриутробной жизни субъекта [3, 4, 21, 36, 42, 47, 62]. При этом, и это положение мы считаем принципиально важным, окончательное завершение процесса дифференцировки миоцитов силового миометрия, приводящего их к узкой специализации, заключается не только в том, что в «незрелых» гладкомышечных клетках секреторного типа завершается процесс филаментогенеза, трансформирующего их в гладкомышечные клетки сократительного типа, но и в том, что завершающие этот процесс трансформации «зрелые» гладкомышечные клетки **объединяются в пучки**, создавая таким образом основу функциональных сократительных модулей миометрия человека [3, 4, 21, 42, 47, 62]. Также принципиально важно то, что задолго до момента формирования пучков гладкомышечных клеток силового миометрия в фетальной матке плода с самого начала ее формирования функционируют в системе кровеносных сосудов дифференцированные гладкомышечные клетки сократительного типа, а в мочевом пузыре плода уже к 14-й неделе его развития функционирует гладкомышечная система детрузора мочевого пузыря [3, 62]. Т. е. к моменту формирования гладкомышечной системы силового миометрия в фетальной матке уже **в течение нескольких месяцев функционирует в составе кровеносной системы органа иная популяция миоцитов сократительного типа**, особенности жизнедеятельности и гистобластические потенции которых определяются их участием **в процессах ангиогенеза**. Сегодня точно известно, что в физиологических условиях беременности, например, процесс немиогенеза, как составная часть ангиогенеза в сосудистой систе-

ме матки наблюдается практически до начала родов [36, 42, 46, 47]. Самое важное при этом то, что как в фетальной матке, так и в гипертрофирующейся во время беременности матке пролиферация миогенных элементов **сосудистой популяции связана с их способностью к дедифференцировке** [3, 4, 21, 47, 46, 62]. После образования пучков гладкомышечных клеток силового миометрия **миоциты этой популяции полностью теряют способность к размножению и регенерации** при их существовании *in situ* [14, 16, 34–37, 42, 43, 46, 47, 49, 50]. Таким образом, в матке половозрелой женщины активно функционируют две **гладкомышечные системы, состоящие из миоцитов сократительного типа — одна состоит из гладкомышечных клеток сосудистой популяции, вторая — относится к популяции миоцитов силового миометрия**.

II. Нам удалось подтвердить, что в матке половозрелой женщины функционируют четыре гормонзависимые профильные тканевые системы, состояние которых определяется особенностями гормонального гомеостаза [14, 16, 27, 34–37, 42, 43, 46, 47, 49, 50]. **Первая такая тканевая структура**, гормонзависимость которой **абсолютна**, — это эндометрий. Его «зависимость» от содержания в гуморальном пространстве матки эстрадиола и прогестерона общеизвестна и хорошо изучена. Для цели нашего сообщения важно помнить, что пролиферация эндометрия вызывается **эстрадиолом**, а прогестерон блокирует пролиферацию и при длительном воздействии на слизистую в больших дозах может привести к ее атрофии.

Вторая гормонзависимая тканевая структура — силовой миометрий матки, состоящий из узкоспециализированных высокодифференцированных миоцитов, плотно упакованных в пучки, которые полностью теряют способность к размножению [36, 42, 46, 47]. **За четыре десятка лет исследований особенностей морфофункционального состояния клеточных структур силового миометрия нам ни разу не удалось зафиксировать признаков дедифференцировки или митотического деления гладкомышечной клетки, находящейся в составе пучка силового миометрия** [10, 11, 36, 42, 46, 47, 52, 57–59]. Эта популяция миоцитов *in situ* обладает только способностью к адаптивной гипертрофии, например, в процессе беременности по мере возрастания функциональной массы силового миометрия объем миоцитов увеличивается приблизительно в 50–60 раз (с 200–350 мкм³ до 15000–16000 мкм³). Нам еще раз удалось подтвердить, что процесс адаптивной гипертрофии миоцитов силового миометрия проходит под контролем совместного воздействия на ткань эстрадиола и прогестерона. Удалось также уточнить, что существует прямая, но не линейная корреляция между процессами возрастания функ-

циональной массы силового миометрия, скоростью ее увеличения (темпом удвоения) и концентрациями в едином гуморальном пространстве матки эстрадиола и прогестерона [36, 42, 46, 47]. Но эта закономерность достаточно отчетливо проявляется только в том случае, если имеет место **увеличение степени растяжения гипертрофирующихся миоцитов** [35, 42, 46, 47]. Растяжение гипертрофирующейся мышцы маточной оболочки при полностью подавленной спонтанной сократительной активности является фактором, влияющим на темп «гипертрофии покоя» миоцитов силового миометрия, возможно через регуляцию их гормончувствительности. Демонстративным примером к сказанному может служить известный факт — при беременности в двурогой матке беременный рог, подвергающийся градуально возрастающему растяжению, увеличивает свою массу на 800–900 г, а второй рог, находящийся в одних и тех же условиях гомеостаза, но не подвергающийся растяжению, увеличивает массу всего лишь до 140–180 г. Мы еще раз считаем необходимым подчеркнуть, что проводимые нами исследования не подтверждают все еще бытующие представления о том, что так называемая «гиперплазия миометрия», якобы начинающаяся уже во второй фазе овуляторного цикла и продолжающаяся на протяжении первой половины беременности, **имеет прямое отношение к гладкомышечной системе силового миометрия**. До сих пор декларируются положения о том, что в результате «гиперплазии миометрия» формируются новые, т. е. *de novo* возникшие пучки гладкомышечных волокон, которые «встраиваются» в систему силового миометрия [1, 6–8, 12, 51, 53, 56 и мн. др.]. **Нам ни разу не удалось зафиксировать возникновения *de novo* пучка гладкомышечных волокон**, который органично вошел бы в состав силового миометрия [36, 42, 46, 47].

Третьей гормонзависимой тканевой структурой матки является ее кровеносная система [36, 42, 46, 47]. Потенциал ее к прогрессирующему развитию, в том числе с использованием пролиферативных процессов при ангиогенезе, огромен. Все три ее звена — артерио-артериальное, капиллярное и венозное — обладают колоссальным пролиферативным потенциалом, который активируется с момента начала неангиогенеза уже во второй фазе овуляторного цикла и продолжается практически до начала родовой деятельности [3, 4, 21, 36, 37, 42, 46, 47]. На протяжении беременности в матке развивается несколько уникальных по особенностям морфологии и физиологии контуров кровообращения — маточно-плацентарный, миометриальный и шеечный [46]. Учитывая характер данной работы, мы остановимся только на двух аспектах проблемы, имеющих прямое отношение к васкуляризации беременной матки, но, по нашему мнению, важных

для понимания патогенеза возникновения и роста миомы матки. Совершенно очевидно, что ангиогенез как неотъемлемая часть адаптивной трансформации матки во время беременности и естественно немиогенез как неотъемлемая составляющая ангиогенеза совершаются в градуально растягиваемой гипертрофирующейся мышечной оболочке органа в условиях одного и того же режима локального гормонального гомеостаза, в частности, содержания в локальном кровотоке эстрадиола и прогестерона. При этом содержание в периферической крови беременной эстрадиола возрастает приблизительно в 40 раз, а прогестерона — в 10 раз. Соотношение концентраций Е₂/П в периферической крови в ранние сроки (1–4 недели) беременности колеблется в пределах 0,02, с 5–8 до 16 недели возрастает с 0,08 до 0,14, а с 17–20 до 28 недели — до 0,18–0,2 и с 32-й недели начинается снижение с 0,2 до 0,12. Эти данные можно расценивать как свидетельство того, что процесс гипертрофии миоцитов, который интенсивно протекает с момента начала растяжения миометрия (6–8 неделя беременности), и процесс ангиогенеза в сосудистой системе гипертрофирующейся матки протекают на фоне увеличения соотношения эстрадиол/прогестерон, что может означать как некое следствие «преобладания» воздействия эстрадиола на гормонзависимые структуры матки.

Нам удалось показать, что для сохранения нормальной ангиоархитектоники артериольно-капиллярного звена кровеносной системы матки при активизированном ангиогенезе необходимо поддержание адекватной степени растяжения маточной оболочки [46]. При десинхронизации этих процессов в первую очередь нарушается ангиоархитектоника микроциркулярного русла силового миометрия.

Нам не удалось подтвердить представление о «гиперплазии миометрия» [7, 8, 12, 15, 51, 53, 56] во время беременности. Однако нам удалось показать, что уже в самые ранние сроки беременности в околососудистых зонах, в том числе особенно вокруг мелких сосудов, микроциркуляторного русла, локализованных в соединительнотканых прослойках между пучками силового миометрия, обнаруживаются **одиночные мигрирующие гладкомышечные клетки и даже их скопления и мелкие пролифераты**. Но нам ни разу не удалось зафиксировать, что из этого клеточного материала, явно не имеющего никакого отношения к гладкомышечным элементам силового миометрия, формировались бы пучки гладкомышечных волокон. Эти клеточные скопления, как удалось выяснить, имеют **прямое отношение к процессам ангиогенеза**. В частности, они участвуют в «строительстве» гигантских по объему своеобразных венозных депо миометрия [36, 42, 46, 47]. Нередко из скоплений подобного рода гладкомышечных клеток образуются так на-

зываемые «подушкообразные выпячивания» стенок вен и даже структуры, похожие на одностворчатые клапаны [36, 42, 46, 47]. Т. е. в физиологических условиях адаптивной трансформации мышечной оболочки матки во время беременности **миоциты сосудистой популяции обладают способностью к дедифференцировке, пролиферации и миграции, но они не участвуют в процессе создания пучков гладкомышечных клеток силового миометрия, а используются только в целях ангиогенеза.**

Четвертой профильной гормонзависимой морфологической структурой матки являются элементы ее муральной нервной системы — ее проводники и окончания. Мы смогли подтвердить, что в физиологических условиях в матке человека существуют нервные проводники и окончания, принадлежащие адрен- и холинергической нервной системе [36, 42, 46, 47]. Мы считаем элементы муральной нервной системы гормонзависимыми потому, что еще раз смогли показать, что процесс «физиологической денервации» матки наблюдается не только во время беременности, но существуют и его патологические варианты, сопровождающиеся прогрессирующими дегенеративно-дистрофическими изменениями в нервных проводниках и окончаниях, **которые наблюдаются при возрастании функциональной массы силового миометрия у больных миомой матки** [9, 13, 17, 19, 23–25, 28–31, 36, 42, 46, 47]. По мере возрастания функциональной массы силового миометрия, обусловленного гормонзависимым процессом гипертрофии его гладкомышечных элементов, нарастает процесс патологической денервации матки **как элементов силового миометрия, так и элементов его сосудистой системы.** Есть основания полагать, что этот процесс генетически детерминирован и он входит в программу адаптивной трансформации матки во время беременности.

III. Проведенные нами комплексные исследования динамики морфофункционального состояния различных тканевых структур матки при развитии и росте миомы привели к разработке основ учения **о патологической трансформации матки при развитии в ней гладкомышечной доброкачественной опухоли. Уникальность этой патологической трансформации** органа, патоморфологические и патофизиологические проявления которой можно рассматривать как следствие неадекватной, патологической реализации детерминированной генетической программы адаптивной трансформации матки при беременности, роль «беременности» при которой «выполняет миома матки» [10, 11, 13, 17–19, 23–25, 28–33, 36, 41, 42, 45, 47, 57, 59]. Морфологическим проявлением патологической трансформации матки при возрастании функциональной массы миомы являются:

- Прогрессирующее возрастание функциональной массы силового миометрия за счет гипертрофии его клеточных элементов, входящих в состав функциональных сократительных модулей [10, 11, 14, 17, 28, 30, 31, 44, 50, 57–59]. Этот процесс **синхронизирован** с процессом возрастания функциональной массы миоматозного узла (узлов). Например, при величине комплекса «матка–опухоль», равного 4–5 «неделям беременности», средняя масса миомы равнялась $15,7 \pm 4,9$ г, а миометрия — $61,3 \pm 11,8$ г, при величине комплекса в 10 недель — $148,3 \pm 23,2$ и $143,5 \pm 21,4$ г, а его величине в 18 недель — $528,5 \pm 41,9$ и $301,4 \pm 61,8$ г соответственно. При возрастании объема комплекса до 25 недель масса опухоли возрастала в среднем до $1849,8 \pm 227,4$, а миометрия — до $612,3 \pm 134,2$ г. Абсолютная величина функциональной массы миометрия и темп ее возрастания имели зависимость от степени его растяжения опухолевыми узлами. Темп возрастания функциональной массы миометрия был наиболее высоким при наличии интерстициальных и субмукозно-интерстициальных узлов и наименьшим — при их субсерозной локализации.
- Морфофункциональные состояния силового миометрия при беременности и при миоме матки не имеют принципиальных морфологических отличий. Они скорее носят количественный нежели качественный характер, но полностью идентичными их назвать нельзя. Если параметры физиологической адаптивной трансформации матки при беременности колеблются в достаточно узких пределах, то при развитии патологической трансформации матки при миоме пределы этих колебаний очень широки, начиная от особенностей развития сосудистой системы, степени повреждения нервных проводников и окончаний, соотношения мышечной и соединительной ткани в самом миометрии и разной степени гипертрофии миоцитов в разных его отделах [2, 29, 30, 34, 37, 46, 47, 50].
- Патологическая трансформация матки при миоме характеризуется также прогрессивно возрастающим по мере возрастания массы миоматозных узлов и массы миометрия процессом его «денервации» [17–19, 23–25, 28, 30, 32, 36, 45, 47–49]. Было установлено, что при размерах комплекса «матка опухоль» адекватных размерам матки при 8 неделях беременности, выраженные дегенеративно-дистрофические изменения в нервных проводниках и окончаниях выявлялись в $30,8 \pm 12,8\%$ наблюдений, а при величине комплекса в 19 недель — в $84,6 \pm 10,0\%$. При величине массы миометрия, не превышавшей 150 г, дегенеративно-дистрофические изменения в его нервных стволах и окончаниях

обнаружены в $42,2 \pm 6,8\%$ случаев, а при массе миометрия больше 300 г — уже в $78,6 \pm 8,0\%$ случаев. Т. е. возрастания функциональной массы миометрия, которое всегда синхронизировано с возрастанием функциональной массы миоматозных узлов, сопровождается нарастанием процесса патологической денервации матки.

- Для патологической трансформации матки характерны своеобразные изменения сосудистой сети миометрия, соотносимые со степенью гипертрофии клеточных элементов миометрия. Эти изменения столь значительны, что по мере нарастания функциональной массы силового миометрия миоматозной матки четко проявляется граница между наружным и внутренним мышечными слоями за счет развития разделительного венозного синуса, а внутренний мышечный слой, как при беременности, приобретает вид сот, за счет развития венозных депо, состоящих из тонкостенных сосудов синусоидального типа [36, 42, 46, 47].

Очень важно, что изменения в венозной системе миометрия миоматозной матки, проявляющиеся по мере возрастания функциональной массы силового миометрия, аналогичны изменениям, которые происходят в матке во время беременности [36, 46, 47]. Если изменения в артериальном звене сосудистой системы силового миометрия можно считать адекватными степени увеличения его функциональной массы, а именно увеличение диаметра артерий и их длины, то изменения в микроциркуляторном русле **носят явно патологический характер**. Так, практически полностью исчезает характерная для нормального миометрия архитектура капиллярной сети — ее петлисто-ячеистый рисунок. Капиллярная сеть становится бесформенной, хаотичной. Появляется неравномерность заполнения сосудов кровью, сами капилляры часто приобретают извилистый ход [13, 17–19, 23–25, 32, 45, 47, 52]. Очень важным морфологическим признаком, характеризующим принципиальные особенности состояния микроциркуляторного русла силового миометрия при миоме, является появление так называемых «зон роста» — скоплений недифференцированных гладкомышечных клеток вокруг мелких сосудов, чаще всего артериол, с образованием «клеточных муфт» [7, 8, 12, 14, 20, 21, 36, 47, 50, 53]. Похожие на «зоны роста», но неидентичные им по строению образования вокруг мелких артериол силового миометрия нам несколько раз удавалось обнаружить в препаратах матки, удаленных у половозрелых женщин во второй фазе цикла по поводу опухолей яичников, и в препаратах матки, удаленной при ранних сроках беременности (1–4 недели) [36, 47]. Существует мнение, что эти «зоны роста» и есть зоны пролиферации миогенных элементов

сосудистой популяции, которые дают начало образованию миоматозных узлов [7, 8, 20, 21, 36, 47, 50, 53]. Однако, по нашему мнению, к этой формулировке необходимо существенное добавление: «если этот пролиферат миогенных элементов по каким-то причинам не используется в целях ангиогенеза» [36, 47]. Получив определенный опыт использования контактной микроскопии для исследования больших переживающих тканевых блоков силового миометрия при миоме матки [17–19, 23–25, 31, 32, 45], мы обнаруживали подобные «зонам роста» клеточные образования в 8 из 10 случаев при исследовании препаратов матки, удаленной при прогрессирующем увеличении функциональной массы миомы, и никогда их **не обнаруживали** в препаратах миометрия при регрессирующих миомах. Это, как нам представлялось, означало, что «зоны роста» можно рассматривать как один из своеобразных этапов патологического ангиогенеза. В физиологических условиях, когда процесс ангиогенеза синхронизирован не только с темпом клеточной гипертрофии миоцитов силового миометрия, **но и с процессом его растяжения**, клеточные пролифераты, возникающие в конкретном отделе сосуда, необходимы для построения интимы увеличивающегося и в длину и в диаметре сосуда. А в условиях патологии, например, при миоме матки, когда нарушаются механизмы, синхронизирующие эти процессы, пролиферат миогенных элементов сосудистой популяции **не всегда используется в целях ангиогенеза и может стать морфологической основой формирования узла опухоли**. Нам удалось выявить еще один важный факт, который, кстати, был замечен и другими исследователями [3, 4, 21, 36, 47, 52, 54]. В местах образования «зон роста» (клеточных муфт) эндотелий сосудов **оказывается всегда поврежденным** — он часто слущивается и образуются своеобразные «окна», дегерметизирующие сосуд. Именно в районе этих зон дегерметизации сосудов начинается процесс дедифференцировки гладкомышечных клеток интимы с последующим началом процесса их пролиферации и вовлечением в него и других клеточных элементов — перicyтов, фибробластов и т. д. Следовательно, есть все основания предполагать, что «зоны роста» являются клеточными структурами, в физиологических условиях остающимися **внутрисосудистыми образованиями**, которые имеют программу использования своих клеточных элементов **только в целях ангиогенеза**. А образующиеся в патологических условиях «зоны роста», появление которых связано с дегерметизацией сосуда и с неконтролируемым воздействием на клеточные элементы интимы и адвентиция стимулирующих пролиферацию факторов, **являются анахронно возникшими образованиями**, которые не используются в целях ангиогенеза, но могут использоваться в определенных условиях локального

гомеостаза в целях патологического неангиогенеза. И поскольку подобные анахронно возникшие клеточные скопления состоят из низкодифференцированных клеток (гладкомышечные клетки секреторного типа, миобласты, клетки звездчатого и У-образного типа, пролиферирующие перициты), то по своим общим морфологическим характеристикам, а возможно и гистобластическим потенциям, они становятся похожими на клеточные скопления, **из которых формируется миометрий фетальной матки** [3, 4, 21, 36, 47, 54]. Может ли в такой морфогенетической ситуации изменяться программа развития этого *de novo* возникшего клеточного скопления под воздействием факторов «внешней среды», например, режима локальной гормонемии? Вероятно, может, особенно если учитывать тот факт, что ангиогенез в сосудах силового миометрия является **типичным эстроидозависимым процессом** [36, 47].

IV. Проблемы морфогенеза возникновения и роста миомы матки. Мы еще раз подтверждаем, что нам также удалось с достоверностью, не вызывающей сомнений, проследить весь морфогенетический путь образования и роста миомы матки у человека: появление «зоны роста» вокруг мелкого сосуда, чаще всего артериолы → развитие пролиферата из недифференцированных миогенных элементов → достижения пролифератом определенной «критической» массы, при которой в нем начинается процесс созревания недифференцированных гладкомышечных клеток и образования из них пучков с одновременным образованием наружной собственной соединительнотканно-сосудистой капсулы, ограничивающей сформировавшуюся доброкачественную гладкомышечную опухоль миоме от «чужеродного» контактного силового миометрия → образования вокруг сосудов собственной капсулы опухоли новых «зон роста» с последующим образованием пролифератов из незрелых миогенных элементов в периферической зоне узла, которые повторяют весь морфогенетический цикл развития «первичного» пролиферата миогенных элементов, возникшего из «первичной зоны роста» [36, 47]. И в этой связи мы еще раз хотели бы подчеркнуть, что миома матки человека не имеет прямого отношения к гладкомышечной системе силового миометрия, хотя, пусть и несколько извращенно, при своем формировании она «повторяет» морфогенетический путь формирования силового миометрия в периоде эмбриогенеза. При этом пучок гладкомышечных волокон в миоме матки атипичен. Пучки гладкомышечных клеток в миоме не создают структурно-функциональных сократительных единиц, как это происходит при формировании силового миометрия. Они представляют из себя хаотичные, лишенные механической «логики» скопления, миоциты в которых всегда находятся в состоянии релаксации. Второе обстоятельство за-

ключается в том, что миома матки человека не является моноклональным образованием в том смысле, что она происходит из одной клетки предшественницы, обладающей индивидуальным генотипом, как это сейчас полагают некоторые исследователи [12, 15, 51, 56, 66, 65]. Она «моноклональна», но только потому, что и в момент своего образования и затем в процессе своего развития (роста) она наращивает свою клеточную массу **из одного источника — дедифференцирующихся гладкомышечных элементов интимы сосудов** [3, 4, 21, 36, 47, 52, 54]. Миому матки у человека можно рассматривать как анахронно возникший *de novo* «неомиометрий», который имеет признаки тканевой атипии и потенции к перманентному росту, в отличие от «архимиометрия» — силового миометрия матки, который в процессе дифференцировки и создания высокоспециализированных структурно-функциональных единиц — сократительных модулей, потерял способность к регенерации, и клеточные элементы которого потеряли способность к размножению. Очень важно, что нет никаких морфологических различий между первичной «зоной роста» — продуцентом будущей миомы матки и вторичными зонами («поясами») роста на периферии сформировавшегося миоматозного узла, которые увеличивают его клеточную массу [36, 42, 47]. Однако необходимо уточнить, что увеличение функциональной массы миоматозного узла (клинический аспект его роста) зависит от функционирования двух механизмов — пролиферации миогенных элементов и их последующей гипертрофии [4, 10, 11, 22, 36, 47, 55, 57, 58, 59]. Причем именно гипертрофия миоцитов миомы является основным механизмом реального увеличения объема опухоли [10, 11, 36, 47, 54, 55, 57–59]. Таким образом, процесс увеличения функциональной массы опухолевого узла, отождествляемого с процессом его роста, укладывается в следующую морфогенетическую схему:

- Для клеточных элементов, локализующихся на периферии узла в зоне расположения его соединительнотканно-сосудистой капсулы, характерны интенсификация внутренних процессов, направленных на увеличение синтеза сократительных белков, усиление микровезикулярного транспорта и энергетического обмена. В этой зоне наблюдается, как правило, очень умеренная пролиферативная активность. Здесь появляются клетки, сходные по ультраструктуре и форме с незрелыми гладкомышечными и мезенхимальными клетками фетальной матки [4, 10, 11, 21, 36, 47]. Они часто имеют звездчатую или У-образную форму, синтетический или промежуточный фенотип. Именно в этой зоне чаще всего наблюдаются признаки митотического деления клеток.

- Цитоархитектоника периферии миомы значительно изменена, здесь нет правильной ориентации клеток — они беспорядочно разбросаны, но при этом формируют многочисленные контакты друг с другом. В этой зоне содержится непропорционально мало элементов соединительной ткани, особенно коллагена. По мере дифференцировки и образования пучков клетки этой зоны подвергаются процессу гипертрофии. Гипертрофирующиеся клетки объединяются с себе подобными с помощью многочисленных высокопроницаемых контактов. По мере отдаления от «пояса роста» гладкомышечные клетки организуются в пучки, имеющие уже собственную, правда очень слабо развитую, соединительнотканную оболочку. Это признак нарушений стромально-паренхиматозных отношений, который наиболее **характерен для тканевой атипии**.
- Чем ближе к центру узла, тем отчетливее проявляются признаки прогрессирующей деструкции в миоцитах. Увеличение содержания элементов комплекса Гольджи, которое отмечается в клетках периферической зоны миомы, способствует образованию большого числа лизосом, которые по мере смещения гладкомышечных клеток к центру узла подвергаются нарастающему по интенсивности процессу дегрануляции, что и обеспечивает клеточное «самоубийство» за счет освобождения в клетке протеолитических ферментов. Следовательно, рост узла миомы находится под контролем трех процессов — пролиферации, гипертрофии и апоптоза паренхиматозных клеток миомы [10, 12, 15, 34, 36, 37, 47, 50, 57, 58, 59, 61, 64, 66]. Несмотря на то, что миоциты миомы и миоциты силового миометрия имеют единого «прародителя» — клетки мезенхимы, они все же принадлежат к разным популяциям, имеют различные «программы жизни», разный фенотип и по-разному ведут себя, находясь в едином гуморальном пространстве матки в условиях одного и того же гормонального гомеостаза.

Проведенные нами исследования [2, 9–11, 16, 18, 22, 23, 27, 28, 30, 36, 42, 43, 45, 47, 48, 54, 55, 57–59] позволили либо подтвердить, либо уточнить следующие положения:

- Гладкомышечные элементы силового миометрия матки человека лишены способности к дедифференцировке, к размножению и регенерации, а также к спонтанному апоптозу. Продолжительность жизни миоцита силового миометрия сопоставима с продолжительностью жизни субъекта.
- Гладкомышечные клетки миомы матки принадлежат к другой популяции. Они обладают способностью к дедифференцировке, размножению, гипертрофии и апоптозу.

- Гладкомышечные клетки миомы матки обладают несомненно большей чувствительностью к воздействию основных половых стероидов, чем клетки силового миометрия.
- Миома матки является истинной доброкачественной гладкомышечной опухолью, развивающейся в гормонзависимом органе из гормонзависимых миогенных элементов «сосудистой популяции».

V. О субовариальной системе регуляции локального гормонзависимого гомеостаза матки. До недавнего времени миома матки у человека считалась эстрогензависимым заболеванием. Однако эта точка зрения в последние годы подверглась массовой критике. Есть основания полагать, что в наши дни начинают доминировать иные представления об основах патогенеза этой широко распространенной в популяции опухоли. Полагают, что половые стероиды, в частности эстрогены, возможно и играют какую-то определенную роль в развитии и росте миомы матки, но эта роль отнюдь не главная [6, 7, 8, 15, 51, 53, 56, 61]. Материальной основой для такого суждения был и остается общеизвестный факт — миома матки у женщин очень часто выявляется и прогрессирует в условиях периферической гормонемии, свойственной нормальному овуляторному циклу [6, 7, 8, 51, 53, 56]. Буквально в самое последнее время появились представления о ведущей роли в патогенезе миомы матки **прогестерона**, поскольку, по мнению многих специалистов, именно он, а не эстрадиол обладает свойством клеток миометрия [15, 51, 56, 60, 63, 64, 65, 66]. Более того, прогестерон возводится в ранг «сильного митогена» [56]. Появляются гипотезы, суть которых сводится к тому, что только на первых этапах своего развития миома «гормончувствительна», а далее развивается и растет благодаря собственным ауто- и паракринным механизмам, деятельность которых относительно независима от гормонального гомеостаза [56]. Однако ни одно из этих мнений ни само по себе, ни в целом не могут дать ответа на следующий вопрос: если все четыре профильные тканевые структуры матки человека гормонзависимы и патологическая трансформация матки является объективным выражением этой гормонзависимости, то какие причины, кроме изменений локального гормонального гомеостаза матки, могут обеспечить синхронное возрастание функциональных масс силового миометрия и узлов миомы? При этом мы абсолютно точно знаем, что **при нормальном, свойственном овуляторному циклу содержании основных половых стероидов в периферическом кровотоке у здоровых женщин, функциональная масса силового миометрия остается постоянной, а у женщин с миомой матки почему-то возрастает?** Почему? Да потому, что у женщины существует и функционирует особая, относительно независимая

в определенных ситуациях от иерархических влияний, субовариальная система регуляции локального гормонального гомеостаза матки [14, 16, 27, 34, 35, 37, 39, 42, 43, 48]. Как с момента ее выявления нами в начале 80-х годов прошлого столетия, так и сегодня, нельзя сказать, что эта система является «излюбленной мишенью» для исследовательской деятельности. Однако многолетнее целенаправленное исследование особенностей локальной гормонемии матки у пациенток с различными гормонзависимыми гиперпластическими и опухолевыми процессами матки [14, 16, 27, 34, 35, 37, 39, 42, 43, 47, 48] позволило нам установить следующее:

- При нормальной функциональной массе силового миометрия и при отсутствии в профильных гормонзависимых тканях матки «посторонних» гормонпотребляющих субстратов (полипы эндометрия, его гиперплазия, очаги аденомиоза, миоматозные узлы) режим локальной гормонемии матки по параметрическим характеристикам аналогичен режиму периферической гормонемии.
- При появлении в матке «постороннего», т. е. возникшего *de novo*, гормонпотребляющего субстрата, масса которого превысила какую-то индивидуальную «критическую» отметку, одновременно с возрастанием функциональной массы этих субстратов начинает возрастать функциональная масса силового миометрия. При этом в локальном кровотоке матки возрастает содержание основных половых стероидов.
- При удалении этих «посторонних» гормонпотребляющих субстратов (полипэктомия, миомэктомия, выскабливание гиперплазированной слизистой) на фоне снижения абсолютного содержания в локальном кровотоке матки эстрадиола и прогестерона снижается величина функциональной массы силового миометрия.

Следовательно, локальная гипергормонемия матки — это вторичный феномен, возникновение и функционирование которого связано с появлением в одной из профильных гормонзависимых тканей органа «постороннего», т. е. возникшего *de novo* гормонзависимого субстрата, **оказывающего активное воздействие на эту систему регуляции локального гормонального гомеостаза с целью оптимизации своих трофических потребностей** [36, 46, 47]. Однако возможности этого «влияния» или, точнее, итоги активного влияния, например, узла миомы на деятельность субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза в конечном счете определяются морфофункциональным состоянием яичников, а именно их гормонсинтетической функции, которая определяется деятельностью более высоко стоящих на иерархической лестнице регулирующих функцию

яичников систем. Нам удалось установить, что в первые недели беременности содержание эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки подчаскратно превышает их содержание в периферическом кровотоке [27, 36, 46, 47]. Есть основания предполагать, что субовариальная система регуляции локального гормонального гомеостаза матки имеет некое отношение к индукции родов [46].

Принципиально важной особенностью функционирования субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки при миоме оказалось поддержание режима локальной гиперэстрогонемии, создающего ситуацию хронической «гиперэстрогении». В таблице, материалы которой основаны на исследовании содержания эстрадиола и прогестерона в периферическом и маточном кровотоках у больных с миомой матки ($n=600$), оперированных в различные дни менструального цикла, видно, что величина отношения E_2/P в первой фазе менструального цикла, во время которой имеет место **физиологическая «гиперэстрогения»**, сохраняется и в локальном и в периферическом кровотоке. Однако во второй фазе цикла положение резко меняется. Величина отношения E_2/P в локтевой вене резко уменьшается, что свидетельствует о «преобладании» прогестерона, в то время как **в локальном кровотоке режим «гиперэстрогении» сохраняется**. Если содержание эстрадиола в крови локтевой вены в первой фазе цикла (1–13 день) в среднем составило 0,581 нмоль/л, а в крови маточной вены — 1,409 нмоль/л, то во второй фазе цикла (14–28 день) в крови локтевой вены его содержание в среднем составило 0,349 нмоль/л, а в крови маточной вены — 1,722 нмоль/л. В крови маточной вены содержание E_2 в первой фазе **в 2,4 раза больше**, чем в крови локтевой вены, а во второй фазе цикла уже **в 4,5 раза больше**. В то же самое время соотношение E_2/P в крови локтевой вены у женщин, страдавших трубным бесплодием, в первой фазе цикла составило 0,10, во второй — 0,02, а в крови маточной вены 0,10 и 0,01 соответственно. У пациенток с ановуляторным циклом во второй фазе цикла это отношение в крови локтевой вены оказалось равным 0,15, а в крови маточной вены — 0,24. Эти данные, кстати недавно подтвержденные и другими исследователями [26], убедительно свидетельствуют в пользу того, **что у пациенток с миомой матки во второй фазе цикла как овуляторного, так, особенно, и ановуляторного сохраняется режим локальной гиперэстрогонемии**. Наши данные не согласуются с теми исследованиями, авторы которых утверждают, что миома матки «растет» именно под преобладающим влиянием прогестерона, который якобы активирует процессы пролиферации в периферической зоне опухоли [15, 51, 56, 65, 66]. Подобное утверждение основано на том, что изучение экспрессии ряда фак-

Таблица

Соотношение содержания эстрадиола (нмоль/л) к содержанию прогестерона (нмоль/л) в крови локтевой и маточной вен в разные дни менструального цикла у больных миомой матки

Дни менструального цикла	Величина соотношения содержания Е ₂ /П в крови	
	Локтевой вены	Маточной вены
1–4	0,11	0,15
5–7	0,12	0,11
8–10	0,43	0,17*
11–13	0,04	0,11*
14–16	0,03	0,10**
17–19	0,01	0,08**
20–22	0,03	0,11**
23–25	0,01	0,10**
26–28	0,02	0,10**

* — $p_{1-2} < 0,05$; ** — $p_{1-2} < 0,01$

торов, свидетельствующих об активации процесса пролиферации (PCNA, Ki 67) на периферии опухоли, во второй фазе цикла действительно имеет место. Однако эти данные не согласуются с прямой фиксацией в тканях количества клеток, проходящих митотический цикл. Например, Г. В. Безнусенко [3, 21] первой обратила внимание на то, что, по данным PCNA, количество пролиферирующих клеток в периферической зоне миомы намного превышает количество клеток, начавших вступать в митоз. Правда, в настоящее время известно, что индекс PCNA коррелирует с 3Н тимидиновой меткой [46], т. е. он отражает общий уровень синтеза ДНК **как в делящихся, так в полиплодных клетках**. Однако Ki 67 экспрессируется только в делящихся клетках, но в то же время изготовитель антител к Ki 67 декларирует: «ядерный белок Ki 67 — экспрессируется в пролиферирующих клетках, **преимущественно во время G1-, S-, M- и G2-фазы клеточного цикла**», а некоторые исследователи [53] проводили параллели между индексом пролиферации (по данным маркера Ki 67) и индексом пролиферативной активности клеток (индекс накопления ДНК) с показателями плоидности ДНК в ядрах клеток.

Нам пока не очень ясны причины подобного рода противоречий, но приведенные нами комплексные клиничко-экспериментальные исследования [10, 11, 14, 16, 22, 27, 28, 30, 34, 35, 39, 42, 43, 47, 48, 50, 54, 55, 57–59] позволили высказать следующие положения:

- Реальный, клинически регистрируемый прирост объема и массы опухоли и силового миометрия в наибольшей степени определяется процессом гипертрофии миоцитов, чем интенсивностью процесса пролиферации миогенных элементов в периферической зоне узла.
- Содержание ДНК в ядрах миоцитов силового миометрия у больных миомой матки увеличено по сравнению с диплоидным набором более чем в 2 раза. Скорее всего, это связано с процессом ги-

пертрофии миоцитов, поскольку клетки силового миометрия не могут вступать в митотический цикл. В ядрах клеток периферической зоны миомы содержание ДНК больше, чем в ядрах клеток силового миометрия. Однако отсутствие выраженных подъемов кратных наборов ДНК в ядрах этих клеток, скорее всего, свидетельствует о нарушениях митотического цикла и сосуществовании процессов полиплоидизации и анеуплоидии. Усиление синтеза ДНК в ядрах клеток периферической зоны миомы при наличии низкой митотической активности можно рассматривать как развитие гипертрофических изменений, с которыми тесно связан «клинический» рост миомы и увеличение функциональной массы миометрия.

- По нашим данным, наибольший темп прироста объема опухоли («быстрый рост») наблюдался у пациенток с овуляторным циклом, но при относительно невысоком содержании прогестерона в локальном кровотоке матки. Тщательные гистологические исследования удаленной по поводу «быстрого роста» миомы матки у 302 пациенток [10, 22, 57–59] показало, что клинические признаки «быстрого роста» были связаны у подавляющего большинства пациенток с отеком, дегенеративно-дистрофическими изменениями тканей опухоли или ее некрозом. Только у 6 (!) из 302 пациенток в опухоли были обнаружены признаки усиления пролиферативных процессов на периферии узлов (обнаружены митотически делящиеся незрелые гладкомышечные клетки).
- При использовании, например, нефизиологических дозировок препаратов прогестерона для лечения гиперпластических процессов эндометрия у больных с миомой матки мы всегда наблюдали развитие дегенеративно-дистрофических процессов в ткани миомы с полным **блокированием процессов пролиферации ее клеточных элементов на периферии узлов**.

- При исследовании препаратов матки, пораженной миомой, удаленной в разные сроки беременности (от 2 до 8 недель), мы ни разу не нашли на периферии узлов признаков не только какого-то усиления митотической активности, но практически не обнаруживали митотически делящихся клеток. «Рост» узлов миомы в первом триместре беременности связан с резким усилением процессов гипертрофии гладкомышечных клеток миомы и появлением в его центральной части участков дегенеративно-дистрофических изменений, сопровождающихся отеком тканей. Во втором и третьем триместрах беременности увеличение объемов узлов миомы матки связано только с **прогрессированием дегенеративно-дистрофических процессов и нарастающим отеком тканей**. Процессы пролиферации и гипертрофии миоцитов миомы в эти сроки беременности блокированы, в то время как процесс «гипертрофии покоя» миоцитов силового миометрия продолжается до конца беременности.
- Исследование ультраструктуры клеточных элементов узла миомы и силового миометрия в условиях органотипической культуры, выращиваемой в диффузионных камерах имплантированных кастрированным животным, изучение особенностей синтеза ДНК в ядрах клеток и содержания в цитозоле специфических рецепторов к эстрадиолу и прогестерону, использование радиоактивных меток, различные морфометрические исследования позволяют нам настаивать на том, что основным «гормоном роста» миомы матки является эстрадиол, воздействие которого на ткани активирует и пролиферацию, и гипертрофию клеточных элементов миомы. **Однако прогестерон абсолютно необходим** как синергист при дифференцировке клеток (мы подтверждаем данные Fujii и соавт. [60, 63]), при их гипертрофии, но не можем не отметить того факта, что темп гипертрофии миоцитов миомы все же наиболее высок при наличии «относительной прогестероновой недостаточности». При активизации процесса продукции коллагена также необходимо влияние прогестерона. Мы утверждаем, что более высокий темп течения и процессов гиперплазии, и процессов гипертрофии в гладкомышечных клетках силового миометрия, находящихся в условиях одного и того же гормонального гомеостаза, **связан со способностью клеток узла миомы активнее синтезировать рецепторы эстрадиола**. При этом есть все основания полагать, что интенсивность синтеза рецепторов к этому гормону зависит не столько от интрасколько от экстрацеллюлярных факторов. Скорее всего, этим фактором может быть **локальная гипергормонемия матки**, принципиально важ-

ной особенностью которой при наличии миомы является поддержание **стойкой «гиперэстрогении»** в локальном кровотоке [14, 16, 27, 34, 36, 42–44, 47, 48]. Узел миомы является активным фактором, определяющим особенности функционирования субовариальной системы регуляции локального гормонального гомеостаза матки [14, 27, 34, 35, 39, 44, 48]. Удаление узла (миомэктомия) ликвидирует это влияние, и в матке, приблизительно в течение 8 недель, исчезают все признаки ее патологической трансформации — восстанавливаются величины функциональной массы силового миометрия, регенерируют элементы нервной системы, восстанавливается ангиоархитектоника микроциркулярного русла [2, 28, 30, 36, 37, 47]. Есть все основания полагать, что основным фактором роста уже возникшего узла миомы являются **особенности локальной гипергормонемии**, которые обеспечивают трофические потребности процессов пролиферации, гипертрофии и коллагенообразования в тканях узла и параллельно обуславливают развитие феномена патологической трансформации матки [28, 30, 35–37, 44, 47]. При этом мы в данной статье не обсуждаем проблемы, которые позволяют раскрывать механизмы влияния гиперэстрадиолемии на гормонзависимые ткани матки. Мы имеем в виду изучение роли различных посредников — факторов роста, целой системы цитокинов, различных медиаторов и т. д., с помощью которых реализуется влияние «гиперэстрогении» на профильные ткани матки. Этот вопрос требует и отдельного изучения, и отдельного обсуждения.

Однако, если локальная гипергормонемия матки феномен вторичный, т. е. появляющийся уже после возникновения в профильных тканях матки «постороннего» гормонпотребляющего субстрата, то какое значение этот феномен может иметь при индукции первичной «зоны роста» в матке? Этот вопрос имеет принципиально важное значение еще и потому, что мы сможем еще раз показать, **что между первичной «зоной роста» и «зонами (поясами) роста» на периферии узла миомы нет никаких морфогенетических различий** [36, 37, 42, 47].

Мы установили, что локальная гипергормонемия матки выявляется практически у всех пациентов, имеющих тот или иной вариант гормонзависимого гиперпластического процесса, развившегося в ее профильных гормонзависимых тканях — при аденомиозе, вариантах гиперпластических процессов в эндометрии, полипах эндометрия [26, 27, 35, 42, 47, 48]. У многих пациенток, матку у которых удаляли в связи с наличием длительно существующих гиперпластических процессов эндометрия и аденоматоза, мы обнаруживали признаки патоло-

гической трансформации матки и в миометриальных сосудах каждой из них выявлялись и «зоны роста», и микроскопические пролифераты миогенных элементов — будущие узлы миомы [36, 47, 42]. У некоторых пациенток с трубным бесплодием, у которых мы изучали особенности локальной гормонемии матки при наличии ановуляции или лютеиновой недостаточности, которые привели к развитию гиперпластических процессов в эндометрии, феномен локальной гипергормонемии отсутствовал, у других, наоборот, — присутствовал. Это обстоятельство и позволило нам предполагать, что для индукции локальной гипергормонемии матки гиперпластическим процессам эндометрия необходимо время, достижение гиперпластическим процессом эндометрия определенной «критической» массы и **определенных морфогенетических свойств**, развивающихся в ткани под влиянием относительной «гиперэстрогении» (ановуляция, лютеиновая недостаточность). Т. е. путь образования миомы матки определяется временем существования у пациентки овариальной недостаточности, приводящей к возникновению гиперпластических процессов в эндометрии, которые, в свою очередь, индуцируют возникновение феномена локальной гипергормонемии, обуславливающей, как сегодня хорошо известно, возникновение патологических гормонзависимых процессов в матке: миомы, аденомиоза, полипов, аденоматоза эндометрия [27, 34–38, 42, 47, 50].

Изучение некоторых аспектов кинетики формирующихся узлов миомы, с учетом «средневзвешенного» влияния на рост их функциональной массы процессов пролиферации, и гипертрофии их клеточных элементов, их апоптоза и процесса коллагенообразования, позволило **предположить**, что от момента формирования активной «зоны роста» до формирования пролиферата объемом около 1 мм^3 ($\approx 3,3 \times 10^7$ клеток), при достижении которого появляется собственная соединительнотканно-сосудистая капсула узла и до достижения узлом объема около 1 см^3 ($\approx 1 \times 10^9$ клеток), т. е. до величин, сегодня определяемых с помощью УЗИ (субклиническая фаза), проходит от 8 до 12 лет. С этого момента и до момента более или менее удовлетворительной клинической диагностики, то до момента достижения узлом объема около 30 см^3 проходит еще около 6–8 лет [37, 47]. По нашим данным, средний возраст пациенток с первичной «пальпаторной» диагностикой миомы матки составил $32,7 \pm 0,2$ года, а средний возраст пациенток, подвергшихся оперативному лечению по поводу осложненной миомы, равняется $44,8 \pm 0,4$ года. С учетом использованного нами способа оценки роста узлов миомы, основанного на принципе изучения темпа удвоения массы опухоли [37, 42, 47, 59], можно предполагать, что в жизни женщин в

современных условиях существуют, как минимум, два «критических» периода, в которых могут формироваться условия для возникновения феномена локальной гипергормонемии матки, обусловленной гиперпластическими процессами эндометрия, возникших вследствие длительной овариальной недостаточности. Именно в это время и могут появиться первичные «зоны роста» узлов миомы.

Эти «критические» периоды возникают довольно часто в 14–18 лет и в 20–24 года. Первый период — это проблемы ювенильного периода, второй — это период, связанный с особенностями неадекватного репродуктивного поведения, набирающими «патологический вес» экологическими и психосоматическими проблемами, проблемами существования пациентки в условиях патогенных экосоциальных зон, неадекватными мерами медицинской поддержки и т. д. именно в этих возрастных группах, при отсутствии своевременного выявления и коррекции, возникает **хроническая овариальная недостаточность — основная причина возникновения и роста миомы матки, которая реализуется в патогенезе этой опухоли через феномен локальной гиперэстадиолии** [36, 42, 47, 50].

Литература

1. Аничков Н. М., Кветной И. М., Коновалов С. С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). — СПб.: Прайм-Еврозид, 2004. — 224 с.
2. Арутюнян А. Ф. Особенности органного и внутриопухолевого кровотока при миоме матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 23 с.
3. Безнусенко Г. В. Гладкие миоциты миометрия в периоды его ускоренного роста в пренатальном онтогенезе, при беременности и миоме матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 20 с.
4. Безнусенко Г. В. Ультраструктурная и пространственная организация гладкомышечных клеток в миоме матки и макроскопическом неизменном миометрии // 61-я научная студенческая конференция: тез. докл. — Одесса, 1992. — С. 22–24
5. Бреслер В. М. Сравнительный морфофизиологический анализ особенностей жизнедеятельности клетки в эмбриогенезе, при регенерации и малигнизации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1969. — 43 с.
6. Брехман Г. И., Мазорчук Б. Ф., Масиброда Н. Г. Миома матки. Психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика. — Иваново, 2000. — 220 с.
7. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: МЕДпресс-информ., 2004. — 400 с.
8. Вихляева Е. М., Василевская Л. Н. Миома матки. — М.: Медицина, 1981. — 159 с.
9. Гарновская М. Н., Думлер И. А., Савицкий Г. А. Влияние 17β эстрадиола на фосфодиэстеразу ткани матки при миоме // Акуш. и гин. — 1986. — № 2. — С. 20–22.
10. Гипертрофия клеток миометрия женщин при миоме / Скопичев В. Г. [и др.] // Цитология. — 1989. — № 6. — С. 657–664.

11. Гормонзависимые особенности клеточной поверхности миоцитов миомы и миометрия человека при культивировании в диффузионных камерах / Скопичев В. Г. [и др.] // Цитология. — 1988. — № 1. — С. 87–92.
12. Даниленко В. И., Малахов Р. В., Ягубов А. С. Морфология лейомиомы матки // Акуш. и гин. — 2005. — № 7. — С. 30–32.
13. Значимость генного полиморфизма в прогнозе развития и тактике ведения пациенток с миомой матки и аденомиозом / Морозова Е. Б. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2005. — Т. LIV, Вып. 3. — С. 54–59.
14. К патогенезу роста миомы матки / Савицкий Г. А. [и др.] // Акуш. и гин. — 1981. — № 4. — С. 13–15.
15. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных миомой матки / Olovsson M. [и др.] // Акуш. и гин. — 2005. — № 4. — С. 23–28.
16. Локальная гормонемия матки и рецепторы стероидных гормонов / Савицкий Г. А. [и др.] // Акуш. и гин. — 1988. — № 2. — С. 19–22.
17. Морозов В. В. Зависимость массы миометрия от изменения величины комплекса «опухоль–матка» // Миома матки (некоторые вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения): сб. работ / ред. Л. Н. Василевская. — М., 1979. — С. 104–105.
18. Морозов В. В. Клинические значения определения массы опухоли при фибромиоме матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1980. — 20 с.
19. Морозов В. В. Особенности состояния капиллярной сети, первых элементов и массы миометрия при миоме матки // Миома матки (некоторые вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения): сб. работ / ред. Л. Н. Василевская. — М., 1979. — С. 38–40.
20. Морфогенез миомы матки / Серов В. В. [и др.] // Акуш. и гин. — 1973. — № 1. — С. 3–8.
21. Морфологические особенности организации клеточной системы миомы матки в различных слоях миоматозного узла в сравнении с макроскопически неизменным миометрием / Безнусенко Г. В. [и др.] // IV Всероссийский съезд онкологов: тез. докл. — Ростов н/Д, 1995. — С. 273–275.
22. Особенности рецепции эстрадиола в узлах миомы различной морфологической структуры / Арутюнян Н. Г. [и др.] // Акуш. и гин. — 1986. — № 2. — С. 17–20.
23. Павлович В. Г. Капиллярная сеть и нервные структуры миометрия при фибромиоме матки (клинико-морфологическое исследование с применением метода контактной микроскопии): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1974. — 25 с.
24. Павлович В. Г. Сравнительные суправитальное и витальное контактно-микроскопические исследования капиллярной сети миометрия при фибромиомах // Акуш. и гин. — 1976. — № 1. — С. 54–57.
25. Павлович В. Г. Суправитальное контактно-микроскопическое исследование нервных элементов миометрия при фибромиомах матки // Акуш. и гин. — 1974. — № 6. — С. 49–50.
26. Роль локального гормонального гомеостаза в развитии доброкачественных гиперпластических процессов матки / Политова А. К. [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XX юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии, М. 4–7 июня 2007 г. / ред. Л. В. Адамян. — М., 2007. — С. 196–197.
27. Савицкий Г. А. «Субовариальная» система регуляции локального гормонального гомеостаза матки и маточной трубы // Совр. пробл. диагн. и лечения нарушений репродуктивного здор. женщины: сб. тр. 1 Северо-Кавказск. съезда акуш.-гин., 7–8 сент. 1994. — Ростов н/Д, 1994. — С. 178.
28. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В., Савицкий Г. А. Патологическая трансформация матки при миоме: морфологические аспекты // Тез. докл. IV Межобластной научно-практической конференции. — Саратов, 1998. — С. 99–100.
29. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В., Савицкий Г. А. Патологические предпосылки осложненного течения беременности и родов при миоме матки // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1998. — Вып. 2. — С. 50–54.
30. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В., Савицкий Г. А. Патологическая трансформация матки при миоме: патофизиологические аспекты // Тез. докл. IV Межобластной научно-практической конференции. — Саратов, 1998. — С. 101–102.
31. Савицкий А. Г., Абрамченко В. В. Изменение морфофункциональных структур миоматозных узлов в динамике беременности // Патология беременности и родов: тез. докл. III Межобластной научно-практической конференции. — Саратов, 1997. — С. 89–90.
32. Савицкий А. Г., Павлович В. Г. Особенности состояния капиллярной сети и нервных элементов при фибромиоме матки // Фибромиома матки: I симпозиум: тез. докл. — Кишинев: ШТИИИЦА, 1976. — С. 47–49.
33. Савицкий Г. А. Гонадэктомия при врожденных аномалиях половой дифференцировки // Советская медицина. — 1971. — № 1. — С. 129–131.
34. Савицкий Г. А. К патогенезу роста опухоли при миоме матки // Тез. докл. V Съезда акушеров-гинекологов РСФСР. — Челябинск, 1982. — С. 237–238.
35. Савицкий Г. А. Локальная гиперэстроидемия матки в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопросы онкологии. — 1991. — № 2. — С. 158–164.
36. Савицкий Г. А. Миома матки. — СПб.: Путь, 1994. — 214 с.
37. Савицкий Г. А. О патогенезе гормонзависимых опухолей и гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы женщин // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин: материалы XX науч. сессии НИИ АГ им. Д. О. Отта АМН СССР / ред. Э. К. Айламазян. — Л., 1991. — С. 140–144.
38. Савицкий Г. А. Первичная морфофункциональная недостаточность некоторых гормонально компетентных и гормонально зависимых структур половых органов и опухолевый рост // Тез. докл. VII Международного конгресса акушеров-гинекологов. — М., 1973. — С. 591–592.
39. Савицкий Г. А. Регуляция уровня эстрадиола и прогестерона в локальном кровотоке матки и маточной трубы // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 5. — С. 43–46.
40. Савицкий Г. А. Хирургическое лечение врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1969. — 30 с.

41. Савицкий Г. А. Хирургическое лечение врожденных аномалий полового развития в гинекологической практике. — М.: Медицина, 1975. — 159 с.
42. Савицкий Г. А., Герман М. С. Локальная гормонемия и некоторые гиперпластические процессы матки. — Кишинев: ШТИИНЦА, 1987. — 144 с.
43. Савицкий Г. А., Иванова Р. Д., Свечникова Ф. А. Роль локальной гормонемии в патогенезе темпа прироста массы опухолевых узлов при миоме матки // Акуш. и гин. — 1983. — № 4. — С. 13–16.
44. Савицкий Г. А., Морозов В. В., Свечникова Ф. А. «Опухолевый фактор» при миоме матки (миома матки как активный компонент системы «опухоль–матка») // Акуш. и гин. — 1980. — № 1. — С. 35–37.
45. Савицкий Г. А., Павлович В. Г. Зависимость изменений капиллярной сети и нервных элементов миометрия от размеров опухолевых узлов при фибромиоме матки // Акуш. и гин. — 1976. — № 7. — С. 13–15.
46. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. — СПб.: ЭЛБИ, 2003. — 287 с.
47. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб.: ЭЛБИ, 2000. — 235 с.
48. Савицкий Г. А., Свечникова Ф. А. Локальная гормонемия матки и гиперпластические процессы эндометрия // Акуш. и гин. — 1985. — № 11. — С. 37–41.
49. Савицкий Г. А., Скопичев В. Г., Ракицкая В. В. «Денервация» узла опухоли как один из элементов патогенеза роста миомы матки // Акуш. и гин. — 1986. — № 2. — С. 24–27.
50. Савицкий Г. А., Скопичев В. Г., Шелест В. Н. К патогенезу миомы матки // Вестник АМН СССР. — 1987. — № 1. — С. 62–68.
51. Самойлова Т. Е., Аль Сейкал Т. С. Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально зависимых заболеваний у женщин // Пробл. репрод. — 2004. — № 6. — С. 35–42.
52. Сапожников А. Г. Структура гемоциркуляторного русла при интрамуральных миомах матки // Вопросы онкологии. — 1987. — Т. 33, № 10. — С. 43–48.
53. Сидорова Н. С. Миома матки. — М.: МИА, 2002. — 256 с.
54. Скопичев В. Г., Савицкий Г. А. Изменения сосудистого русла матки человека при миомах // Архив анатомии. — 1992. — № 4. — С. 27–30.
55. Скопичев В. Г., Савицкий Г. А., Шелест В. Н. Ультраструктура и взаимоотношения между клетками в миометрии и миомах матки человека // Архив анатомии. — 1987. — № 6. — С. 49–55.
56. Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М. Оптимизация лечения больных миомой матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2005. — № 5–6. — С. 2–8.
57. Шелест В. Н. Гипертрофия гладкомышечных клеток как элемент «быстрого роста» узла миомы // Акуш. и гин. — 1987. — № 7. — С. 16–19.
58. Шелест В. Н. К патогенезу «быстрого роста узла миомы» // Материалы научной конференции «Состояние и пути совершенствования специализированной акушерско-гинекологической помощи. — Л., 1987. — С. 102–103.
59. Шелест В. Н. К патогенезу быстрого роста миомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1988. — 22 с.
60. Fujii S. Uterinal leiomyoma: pathogenesis and treatment // Nippon Senka Fujinka Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 8, N 446. — P. 994–999.
61. Jordan V. Steroid and prostaglandin relations during the menstrual cycle // Obstet. gynecol. — 1977. — Vol. 49, N 4. — P. 449–453.
62. Konishi I. Development of smooth muscle in the human fetal uterus: an ultrastructural study // J. Anat. — 1987. — Vol. 139, N 2. — P. 238–252.
63. Progesteron — induced smooth-muscle like cells in the subperitoneal modules produced by estrogen / Fujii S. [et al.] // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 139, N 3. — P. 164–172.
64. Progesterone receptors modulation (CDB 2914) induces apoptosis and inhibits proliferations and VEGF expression in cultured uterine leiomyoma cells but not in cultured normal myometrial cells / Mario T. [et al.] // XVIII FIGO World congress of gynecology and obstetrics. — Malaysia, 2006. — Book 2. — P. 17 (CS R2. 1.3.).
65. Rein M. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108, N 5, suppl. — P. 1351–1358.
66. Rein M., Barbiert R., Freedman A. Progesteron: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172, N 1. — P. 14–18.

Статья представлена В. Ф. Беженарем,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

ROLE LOCAL HYPERESTRADIOLEMIA IN PATOGENESIS OCCURRENCE AND GROWTH OF A MYOMA OF A UTERUS

Savitsky G. A.

■ **Summary:** in article the review in which are summed up long-term researches of problems pathogenesis of uterus myomas is presented. In particular, substantive provisions of the author's concept pathogenesis development and growth of this widespread in population of a tumour of a uterus are stated. Results of these researches allow to consider a uterus myoma as true hormonedependent good-quality smooth muscle a tumour, in a basis patogenesis which features of a local hormonal homeostasis of a uterus lay.

■ **Key words:** a uterus myoma; patogenesis; hormonedependent; pathological transformation of a uterus; local hyperhormonemia.

■ Адреса авторов для переписки

Савицкий Геннадий Александрович — профессор.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Savitsky Gennady Aleksandrovich — professor.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.