

И.С. СИДОРОВА,  
А.Л. УНАНЯН,  
Е.А. КОГАН,  
С.А. ЛЕВАКОВ,  
Т.Д. ГУРИЕВ,  
М.С. ОЗДОЕВА

ММА им. И.М. Сеченова

# Клинико-патогенетические особенности разных гистотипов миомы матки и пути их фармакологической коррекции

*К числу наиболее частых гинекологических заболеваний, кроме воспалительных, относят миому матки. Ее частота составляет 25-30%. Концепция клиники, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки подробно обсуждается в литературе не одно десятилетие. Однако многие вопросы, посвященные данной проблеме, до сих пор остаются предметом для дискуссии и малоизученными.*

**В** частности: следует ли удалять диагностированные миоматозные узлы небольших размеров с помощью миомэктомии или осуществлять консервативное наблюдение, рекомендовать ли беременность, которая, по данным ряда авторов, стабилизирует размеры опухоли и даже способствует ее регрессии (6, 7). Неясно, почему при низкой митотической активности может наблюдаться истинный рост миомы матки, в основе которого лежат процессы гиперплазии и гипертрофии миоцитов.

По поводу миомы матки выполняется до 50-70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте (24-26,8%), когда предпочтительными должны быть органосохраняющие методы лечения.

При выборе тактики лечения в настоящее время недостаточно учитывается гистологический тип лейомиомы матки (Лм). Одной из проблем является различная интерпретация авторами морфологических особенностей при гистологическом исследовании миомы матки, в связи с чем в руководствах представлены

различные классификации. ВОЗ рекомендует выделять Лм, которую в отечественной литературе часто обозначают как простую или обычную Лм (11), и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипическая Лм и липолейомиома и т. д.) (World Health Organization Classification of Tumors, ВОЗ, 2003). Известно, что разные гистологические типы Лм обладают различным пролиферативным потенциалом и вследствие этого могут требовать разного тактического подхода к лечению.

В последнее время широко обсуждается вопрос о роли и значении стромального компонента в развитии опухолевого процесса (1, 9). Однако в современной литературе недостаточно работ по определению характера, количества и морфологических особенностей стромального компонента при различных типах миомы матки (9). Практически отсутствуют данные о молекулярно-биологических особенностях процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста, отражающих ремоделирование стромы в миоме матки (3, 4). Между тем, эти данные позволили бы вплотную приблизиться к решению проблемы органосохраняющей терапии при миоме матки.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании выявления клинико-морфологических особенностей и ремоделирования стромального компонента миомы матки определить пути фармакологической коррекции.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в настоящее исследование были включены 160 больных с миомой матки, находившиеся на стационарном лечении (с 2002 года по 2004-й год) в гинекологическом отделении ГКБ № 40 г. Москвы, являющегося базой кафедры акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова.

В процессе обследования изучаемых больных применялся комплекс диагностических методик: анамнестические, клинико-гинекологическое обследование, учитывались биохимические, гемостазиологические и другие лабораторные показатели. Ультразвуковое исследование органов малого таза производили с помощью аппарата Acuson 128 XP 10. Цветовое доплеровское картирование производили в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, а также исследовали состояние миометрия и эндометрия.

Углубленные морфологические и иммуногистохимические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова под руководством профессора кафедры Е.А. Коган. При морфологическом исследовании изучался макропрепарат (удаленная матка и миоматозные узлы). Проводилось гистологическое исследование парафиновых срезов с окрасками гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Иммуногистохимические реакции ставились по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах из лейомиоматозных узлов, миометрия и эндометрия женщин. В качестве первичных специфических антител

# ИНДИНОЛ<sup>®</sup>

Индол-3-карбинол

# ЭПИГАЛЛАТ<sup>®</sup>

Эпигаллокатехин-3-галлат

- *патогенетически обоснованная эффективность при аденомиозе и миоме матки*
- *негормональная природа действующих веществ*
- *клинически доказанная безопасность при длительном приеме\**



**Способ применения:**  
**по 2 капсулы 2 раза в день**  
**в течение 3-6 недель**

\*Сидорова И.С. и др. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. // "Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии", 2006, №2

**Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58**

использовались моноклональные антитела к следующим антигенам: Ki-67 (Dianova) – маркер пролиферации; PCNA (Novocastra) – маркер пролиферации; C-мус (Novocastra) – фактор клеточного деления; Bcl-2 (Dako) – антиапоптотический клеточный онкоген; CD-95 – проапоптотический фактор; Bax (Calbiochem) – проапоптотический онкопротеин; FGF β – фактор роста фибробластов; CD – 34 – маркер неопластического ангиогенеза; EGF (Santa Cruz Biotechnology) – эпидермальный фактор роста; EGFR (Santa Cruz Biotechnology) – рецептор к эпидермальному фактору роста; IGF (Pepco Tech EC LTD) – инсулиноподобный фактор роста; TGFβ (Calbiochem) – тромбоцитарный фактор роста; Ламинину и Фибронектину – компонентам экстрацеллюлярного матрикса.

В качестве вторичных антител и визуализирующей системы применялся стрептавидиновый комплекс (LSAB KIT (DAKO)). Ставился отрицательный контроль реакции на срезах без специфических первичных антител. В качестве положительного контроля использовался мелкоклеточный рак легкого человека (с известной экспрессией маркеров). Результаты иммуногистохимических реакции для C-мус, Bcl-2; Bax, CD – 95, FGF, CD-34, EGF, EGFR, IGF, TGFβ оценивались в баллах полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток, следуя нижеприведенной схеме (таблица 1).

Оценка экспрессии Ki-67 и PCNA проводилась путем подсчета процента окрашенных ядер на 3000 клеток. Апоптоз оценивали с помощью Tunel-метода *in situ labeling hybridization* (ENZO AporDETEK Cell Death Assay System). Результаты апоптоза представлены в виде процента выявленных апоптотических телец на 3000 клеток с вычислением среднего арифметического и стандартного отклонения. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Epi Info 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективно на основании результатов морфологического исследования все наблюдения были разделены на группы с простыми, клеточными и митотически активными миомами матки (по классификации ВОЗ, 2003, World Health Organization Classification of Tumors).

Распределение обследованных больных по группам оказалось следующим: 67 пациенток с простой миомой матки составили первую группу; 44 больных с клеточной миомой – вторую и 49 женщин с митотически активной миомой отнесли к третьей группе.

В позднем репродуктивном периоде оказались 24 (15%) пациенток I группы, 15 (9,4%) – II группы и 10 (6,3%) женщин III группы. В пременопаузальном периоде находились 21 (13,1%) больная из первой группы, 14 (8,7%) – из второй группы и 28 (17,5%) наблюдений с митотически активной миомой матки. В постменопаузальном периоде из группы женщин с простой миомой оказалось 22 (13,8%) пациентки, из второй группы – 15 (9,4%) женщин и из третьей группы – 11 (6,8%) больных.

Результаты анализа данных о количестве и локализации миоматозных узлов при новообразованиях миометрия свидетельствуют, что подавляющее большинство – 52 (77,6%) пациенток с простой миомой матки имели 1-2 миоматозных узла небольших размеров, во время как у 20 (45,4%) больных с клеточной и 38 (77,5%) женщин с митотически активной миомой матки обнаружены множественные миоматозные узлы больших размеров. Нами выявлены следующие особенности локализации миоматозных узлов при новообразованиях миометрия в зависимости от гистологического вида миомы матки. У больных с простой миомой матки обнаружены миоматозные узлы преимущественно подбрюшинной – 37 (55,2%) и межмышечно-подбрюшинной – 18 (26,9%) локализации. У пациенток с митотически активной миомой матки в подавляющем большинстве наблюдений имел место множественный характер роста: подслизистая – 33 (67,4%) и

межмышечная – 36 (73,4%) локализация миоматозных узлов.

На этапе клинического обследования больных обращали особое внимание на жалобы больных и данные анамнеза во всех трех сравниваемых группах. Больные предъявляли, как правило, одновременно по 2-3 жалобы. Следует отметить, что выраженность и интенсивность жалоб преобладала у больных с митотически активной миомой матки по сравнению с клеточной и простой миомой. Основными по частоте жалобами у больных III группы оказались следующие: обильные менструации – 31 (63,3%); длительные менструации – 26 (53,1 %); дизурические симптомы – 25 (55,1%); увеличение живота в объеме – 27 (55,1%).

Характер менструальной функции был различным в зависимости от варианта развития миомы матки. Пациентки с митотически активной и клеточной миомой матки значительно чаще имели нарушения менструальной функции, чем пациентки с простой миомой матки. Наиболее часто встречалась гиперполименорея. Частота дисменореи у больных с митотически активной миомой почти в 3 раза превышала подобную патологию у женщин с простой миомой.

У пациенток с простой миомой матки уровень гемоглобина в большинстве случаев соответствует нормальным показателям или анемии легкой степени, у больных с клеточной миомой матки в 40 (90,7%) наблюдениях показатель гемоглобина оказался ниже 99 г/л, в третьей группе у 31 (63,3%) пациенток гемоглобин был ниже 89 г/л. Наибольшая выраженность анемии у больных с митотически активной миомой матки, вероятно, связана с повышенной экспрессией гепаринсвязывающих факторов роста в данном морфологической варианте миомы.

При анализе структуры гинекологической заболеваемости в зависимости от морфологического варианта миомы матки нами отмечено, что у больных III группы достоверно чаще выявлялись гиперпластические процессы эндометрия – 37(75,5%) и эндометриоз – 43 (87,8%) по сравнению с II и I группой. По-видимому, выявленное нами частое сочетание митотически активной миомы матки

**Таблица 1. Оценка интенсивности иммуногистохимических реакций**

Баллы	6	4	2	0
Обозначение	+++	++	+	-
Количество положительных клеток	>40% клеток	40-20% клеток	до 20% клеток	0% клеток



с гиперпластическими процессами эндометрия и аденомиозом II-III степени является не случайным, а обусловлено ранее выявленной общностью патогенеза (10).

Таким образом, проведенный анализ клинических проявлений в трех сравниваемых группах выявил: выраженность и интенсивность жалоб с преобладанием у больных с митотически активной миомой матки по сравнению с клеточной и простой миомой; более выраженную степень анемии у больных с митотически активной и клеточной миомой, связанную с повышенной экспрессией гепаринсвязывающих факторов роста, по сравнению с простой миомой; частое сочетание митотически активной миомы с аденомиозом II-III и гиперпластическими процессами эндометрия.

Все вышеперечисленное позволяет проявлять к женщинам с митотически активной миомой матки и отчасти с клеточной необходимостью онкологической настороженности и проводить активную лечебную тактику и соответствующие профилактические мероприятия по отношению к данному типу миомы матки.

Изучались удаленные препараты матки у больных, подвергшихся операции по поводу роста миомы. При макроскопическом исследовании размеры матки, как правило, были увеличены от 7 до 20 недель беременности. Лейомиомы (Лм) были представлены как одиночными, так и первично-множественными опухолями.

Для установления гистологического типа Лм нами использовалась классификация ВОЗ 2003 г., где выделяется классическая Лм, которая в отечественной литературе часто обозначается как простая или обычная Лм, и ее гистологические варианты (клеточная, митотически активная, эпителиоидная, миксоидная, атипическая Лм и липолейомиома и т. д.) (11).

Простая (обычная, классическая) Лм представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде единичных узлов. При микроскопическом исследовании простая Лм характеризуется переплетающимися короткими пучками гладкомышечных клеток с выраженными прослойками зрелой соединительной ткани,

содержащей большое количество коллагеновых волокон. Строма выражена и представлена в основном компонентами экстрацеллюлярного матрикса со значительным количеством коллагеновых волокон, окрашиваемых по Ван Гизону в красный цвет; фиброцитами и фибробластами, а также небольшим количеством сосудов синусоидного типа, часто со склерозированными стенками. В ткани опухоли отмечаются вторичные изменения в виде отека, очагов некроза, гиалиновой дистрофии и воспалительной инфильтрации.

Клеточные Лм макроскопически представлены узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде множественных узлов. При микроскопическом исследовании представлены плотно расположенными плохо контурирующимися пучками гипертрофированных лейомиоцитов. В клеточных Лм признаки атипизма клеток и фигуры митозов отсутствуют. Строма клеточных Лм относительно скудна по сравнению с простыми. Она представлена тонкими фиброзными септами и сосудами капиллярного и синусоидного типа. Вторичные изменения незначительны, встречаются редко в виде небольших очагов некроза, гиалиноза, миксоматоза.

Митотически активная миома макроскопически представлена узлами из плотной беловатой волокнисто-узловой ткани с четкими границами и чаще в виде множественных узлов. Митотически активные Лм характеризуются наличием гипертрофированных лейомиоцитов и незрелой сосудистой стромы. В отличие от простой и клеточной Лм встречаются фигуры митоза от 5 до 10 в 10 полях зрения при большом увеличении (x 400). При этом митотическая активность носит очаговый характер и выявляется в виде отдельных очагов пролиферации, локализованных, как правило, вокруг сосудов синусоидного типа, так называемых «зон роста», в которых хорошо различима только эндотелиальная выстилка, а мышечный и адвентициальный слои преобразованы в клеточные скопления (периартериолярные клеточные муфты). Строма слабо выраженная, преобладают сосуды капиллярного

и синусоидного типа. Коллагеновые волокна и клетки фибробластического ряда формируют редкие и тонкие пучки в ткани опухоли. Вторичные изменения незначительны, встречаются редко в виде небольших очагов

По поводу миомы матки выполняется до 50-70% оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, из которых 60,9-95,5% приходится на радикальные операции, в том числе и в репродуктивном возрасте (24-26,8%), когда предпочтительными должны быть органосохраняющие методы лечения.

некроза, гиалиноза, миксоматоза. Значительно реже, чем при простой миоме, наблюдаются вторичные изменения в толще узла.

Таким образом, полученные данные показывают, что разные типы Лм отличаются между собой не только паренхиматозным, но и стромальным компонентом. При этом в простых Лм строма зрелая, выраженная с малым количеством сосудов, предрасполагающим к вторичным изменениям. В клеточной и митотически активной Лм строма слабо развита и представлена в основном сосудами капиллярного и синусоидного типов.

Молекулярно-биологические особенности паренхимы при миоме матки изучены детально во многих работах, изучению же стромального компонента уделялось меньше внимания, а его молекулярно-биологические особенности практически не описаны в литературе.

В данном исследовании нами оценена митотическая активность клеток стромы. Средний уровень Ki-67 в простой Лм в строме равен  $10,8\% \pm 0,1$ . Экспрессия Ki-67 в клеточной и митотически активной Лм отмечаемая в строме достоверно выше по сравнению с простой ( $46,58\% \pm 0,1$ ;  $60,98\% \pm 0,2$ ). Митотически активная Лм превосходит клеточную как по количеству очагов пролиферации, так и по среднему показателю уровня экспрессии маркера. Уровень экспрессии PCNA в строме простой миомы составил  $20,9\% \pm 0,1$ , в клеточной –  $80,4\% \pm 0,2$ , в митотически активной –  $91,4\% \pm 0,3$ . ➡

Полученные результаты показали, что пролиферативная активность по Ki-67 и PCNA невысока и отмечается в основном в строме митотически активных и меньше в клеточных Лм. Однако остаются неясными механизмы гипертрофии и накопления клеток. Для ответа на данные вопросы были исследованы онкопротеины и факторы роста.

Уровень экспрессии Bcl-2 в простой и клеточной миоме матки составил  $0,1 \pm 0,01$ . Более высокая экспрессия Bcl-2 в строме наблюдается в митотически активных Лм и составляет  $0,8 \pm 0,1$ .

Высокий уровень C-тус отмечен в строме митотических миом матки –  $0,45 \pm 0,02$ . В клеточных и простых Лм показатель C-тус составил  $0,1 \pm 0,01$ .

Накопление EGF отмечалось в цитоплазме клеток стромы опухоли и выявлялся не только в Лм, но и в миометрии, в эндотелии сосудов стромы Лм. Более высокая экспрессия EGF обнаружена у пациенток с митотически активными ( $2,9 \pm 0,1$ ) и клеточными ( $1,4 \pm 0,04$ ) по сравнению с простой ( $1,2 \pm 0,03$ ) миомой. Рецептор к EGF выявляется на клеточной мембране, в цитоплазме клеток стромы, эндотелия сосудов стромы Лм. Экспрессия EGFR выражена в таких же цифровых показателях, как и уровни экспрессии EGFR.

Экспрессия фактора роста фибробластов – FGF – максимального значения достигла в митотически активной миоме ( $2,1 \pm 0,02$ ), по сравнению с клеточной ( $1,5 \pm 0,01$ ) и с простой ( $1,1 \pm 0,01$ ).

TGFβ обнаруживается в цитоплазме клеток стромы и особенно в эндотелии сосудов стромы клеточной и митотически активной Лм, а также в фибробластах простой Лм. Уровень TGFβ во всех типах Лм выше, чем в прилежащем миометрии и эндометрии. В митотически активных ( $1,4 \pm 0,03$ ) TGFβ выше по сравнению с клеточными ( $1,1 \pm 0,02$ ) и простыми ( $0,62 \pm 0,01$ ) Лм. Во всех типах Лм уровень TGFβ больше, чем в миометрии здоровых женщин. Следует отметить, что уровень экспрессии TGFβ максимален у больных с выраженными кровянистыми и при этом накопление этого фактора отмечается в основном в эндотелии сосудистых клеток.

Накопление IGF-1 обнаружено в клетках стромы Лм, эндотелии сосудов Лм, миометрия и эндометрия больных. Отмечена более высокая экспрессия фактора роста во всех типах Лм по сравнению с интактным мио- и эндометрием независимо от гистологического типа опухоли. Уровень IGF-1 у пациенток с митотически активными ( $1,2 \pm 0,03$ ) и клеточными ( $0,62 \pm 0,02$ ) лейомиомами выше по сравнению с уровнем в простой лейомиоме матки ( $0,13 \pm 0,01$ ).

Результаты исследования показали, что в митотически активной и клеточной Лм содержание EGF и его рецептора, TGFβ и IGF-1 выше по сравнению с простой Лм. При этом во всех гистологических типах Лм содержание факторов роста выше, чем в окружающем миометрии. Поэтому, можно предположить, что высокое содержание факторов роста в тканях Лм вносит особый вклад в рост узла. Полученные результаты о низкой пролиферации в простой и клеточной Лм ставит вопрос, за счет каких процессов увеличивается размер опухоли под действием факторов роста. Известно, что IGF-1 является медиатором действия эстрогенов, и в ряде работ было показано, действие EGF, IGF-1 и TGFβ на гипертрофию (12, 13).

Таким образом, рост Лм связан с экспрессией факторов роста (FGF, EGF, TGFβ, IGF-1) онкопротеинов C-тус, Bcl-2, которые, судя по низкой экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA, подтверждающих доброкачественный характер опухоли, приводят не столько к пролиферации лейомиоцитов, сколько к их гипертрофии. Максимальный уровень маркеров пролиферации наблюдается в митотически активной Лм и определяет рост данного типа опухоли.

При постановке АпорДЕТЕК теста определяются мелкие коричневого цвета апоптозные тельца, напоминающие ядра при кариопикнозе и кариорексисе. Они располагаются чаще вблизи сосудов в простых Лм и в «зонах роста» митотически активных Лм. В группе женщин с митотически активной ( $3,4\% \pm 0,02$ ) и клеточной Лм ( $1,6\% \pm 0,05$ ) уровень апоптоза ниже по сравнению с простой Лм ( $8,8\% \pm 0,06$ ).

В результате проведенных исследований установлено, что в разных

гистологических типах Лм отличался и уровень апоптоза. В клеточной и миотически активной Лм наблюдалось достоверное снижение уровня апоптоза по сравнению с простой, тогда как в простой Лм отмечается, наоборот, повышение апоптоза. Вероятно, повышение уровня апоптоза в простых Лм может объяснить их регресс. Снижение уровня апоптоза по сравнению с пролиферацией в митотически активных и клеточных Лм, по всей видимости, играет большую роль, наоборот, в их росте за счет накопления опухолевых клеток.

Экспрессия проапоптотического онкопротеина Вах наблюдалась в цитоплазме стромальных клетках, особенно в эндотелии сосудов. Отмечается повышение уровня Вах в простых Лм ( $1,1 \pm 0,01$ ), по сравнению с клеточными ( $0,8 \pm 0,01$ ) и митотически активными ( $0,9 \pm 0,01$ ) Лм. Результаты экспрессии Вах повторяют тенденцию к повышению апоптоза в простой Лм и его снижению в клеточной и митотически активной Лм.

Локализация очагов пролиферации в околососудистой зоне может указывать, что источником ее являются прогенеторные клетки сосудистой стенки, что подтверждалось при исследовании экспрессии CD-34 – маркера эндотелия и костномозговых стромальных клеток. В узлах миомы матки CD-34 обнаружен не только в эндотелии микрососудов, но и в отдельных клетках сосудистой стенки и периваскулярной ткани. Кроме того, CD-34 выявляли в эндотелии сосудов миометрия и эндометрия. Уровень CD-34 оказался выше в клеточных миомах ( $12,4 \pm 0,1$ ) по сравнению с простыми миомами ( $5,2 \pm 0,1$ ), максимального значения показатель CD-34 достиг в митотически активных лейомиомах ( $30,8 \pm 0,2$ ), что свидетельствовало об усилении процесса неоангиогенеза в активных миомах матки.

Компоненты экстрацеллюлярного матрикса ламинин и фибронектин преобладали в простых миомах (ламинин  $4,5 \pm 0,1$ ; фибронектин  $5,5 \pm 0,1$ ) по сравнению с клеточными (ламинин  $3,6 \pm 0,1$ ; фибронектин  $3,7 \pm 0,1$ ) и митотически активными (ламинин  $3,4 \pm 0,1$ ; фибронектин  $2,8 \pm 0,1$ ).

Таким образом, в зависимости от вида миомы матки стромальный компонент по молекулярно-биологичес-

ким особенностям характеризуется: в простой миоме – преобладанием апоптоза над пролиферацией, низким уровнем экспрессии факторов роста и неангиогенеза; в клеточной – незначительным преобладанием процессов пролиферации над апоптозом; в митотически активной – значительным преобладанием процессов пролиферации над апоптозом, а также выраженным процессом экспрессии факторов роста и неангиогенеза, что и является одним из основных условий роста данной опухоли.

Разные гистологические типы Лм характеризуются особенностями нарушения молекулярно-биологических процессов пролиферации, апоптоза, неангиогенеза и экспрессии факторов роста в стромальном компоненте опухоли, что обуславливает различия в механизмах их роста и развития.

Обнаруженные нами молекулярно-биологические особенности повышения экспрессии маркеров пролиферации, экспрессии факторов роста и неангиогенеза, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также снижение апоптотической активности в стромальном компоненте миомы матки подводят основу для разработки новых методов лечения, основанных на подавлении процессов неангиогенеза, пролиферации и индукции апоптоза.

В зарубежных работах встречаются описания двух активных химических соединений (веществ) Indol-3-carbinol и Epigallocatechin-3-Gallate, которые обладают определенным корректирующим влиянием на молекулярно-биологические процессы.

В данном аспекте заслуживают внимания синтезированные на основе этих химических соединений препараты – Индинол (Indol-3-carbinol) и Эпигаллат (Epigallocatechin-3-Gallate) (Миракс Фарма) в виду выявленных путей фармакологической коррекции молекулярно-биологических процессов.

Если коротко охарактеризовать функции Индинола, то они могут быть сведены к следующим. Это сильнейший антиэстроген, антиоксидант, лиганд к AhR-рецептору, а также блокатор COX-2, то есть обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор (2). Простое перечисление его функций показывает, что его активность распространяется на различные клеточные структуры, и подобное комплексное воздействие на сигнальные пролиферативные пути является уникальным свойством Индинола. Однако спектр активности Индинола не ограничивается перечисленными свойствами. Препарат обладает удивительной способностью избирательно индуцировать в опухолевых клетках эпителиального происхождения процессы программируемой клеточной гибели – апоптоз.


Препарат Эпигаллат оказывает влияние на ряд других молекулярных процессов, а именно: вызывает избирательный апоптоз опухолевых клеток посредством усиления прооксидантной активности; блокирует неангиогенез; ингибирует инвазивные процессы при заболеваниях опухолевого и неопухолевого генеза.

В наших исследованиях 59 пациенткам (до или после оперативного

вмешательства) проводился курс терапии с использованием препаратов Индинол и Эпигаллат (Миракс Фарма).

С учетом того, что у молодых пациенток с так называемой «наследственной» миомой матки, как правило, имеет место пролиферирующие (клеточные и митотически активные) миоматозные узлы, 35 женщинам с растущей миомой матки проведен 6-месячный курс терапии. Препараты принимали в следующих дозировках: Индинол ежедневно по 100 мг 4 раза в день в сочетании с Эпигаллатом ежедневно по 300 мг 4 раза в день (per os) – в течение 6 месяцев. За время терапии в 94 % случаев не зарегистрировано ни одного случая роста миоматозного узла.

Также принимая во внимание, что при быстрорастущей (митотически активной) миоме матки после консервативной миомэктомии возможен рецидивирующий рост новых узлов, у 24 женщин после операции был проведен 6-месячный курс терапии препаратами Индинол и Эпигаллат (Индинол ежедневно по 100 мг 4 раза в день в сочетании с Эпигаллатом ежедневно по 300 мг 4 раза в день, per os). Заслуживает внимания тот факт, что ни у одной из 24 пациенток в течение года после начала терапии не обнаружен рецидивирующий рост новых узлов.

По-видимому, после более детальных и глубоких исследований по выявлению эффективности средств, влияющих на молекулярные звенья патогенеза, данная группа препаратов займет важное место в арсенале терапевтических методов для консервативного лечения миомы матки. 

## Список литературы:

1. Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки // Вопросы онкологии. 2001. Том 47. №2. С.200-204
2. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. //М.: 2003, 348 с.
3. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы.// Молекулярная медицина.- 2004. – №4. – С.3-8.
4. Пальцев М.А., Демура С.А., Коган Е.А., Жак Г., Зенде Б. Мелкоклеточный рак и карциномы легких: морфология апоптоза и экспрессия биомолекулярных маркеров опухолевого роста. // Архив патологии. – 2000. – №5. – С. 11-18.
5. Руководство по эндокринной гинекологии // Под редакцией Вихляевой Е.М.- М.: МИА, 1998. – 765 с.
6. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения), М., МИА, 2003.
7. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. – 2002. – №7. – Том 10.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; - 2(3). – С. 5-9.
9. Тихомиров А.Л. Значение факторов роста в патогенезе миомы матки, неместран и рулид в ее профилактике и лечении : (обзор) // Клинический вестн. – 1998. – № 1. – С. 37-41.
10. Унанян А.Л. Сочетание миомы матки с внутренним эндометриозом, вопросы патогенеза и диагностики сочетанной патологии: Дис. ... канд. мед. наук. – М. 2001. – 160 с.
11. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика злокачественной шейки и тела матки. – СПб.: СОТИС, 1999. – 272-274.
12. Perrela MA, Maki T, Prasad S, Pimental D, Singh K, Takahashi N, Yoshizumi M, Alali A, Higashiyama S, Kelly RA, Lee ME, Smith TW. Regulation of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor mRNA levels by hypertrophic stimuli in neonatal and adult rat cardiac myocytes. // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269 P. 27045–27050.
13. Vinter-Jensen L, Juhl CO, Dajani EZ, Nielsen K, Djurhuus JC. Chronic systemic treatment with epidermal growth factor induces smooth muscle hyperplasia and hypertrophy in the urinary tract of mature Goettingen minipigs. // Br J Urol. – 1997. – Vol. 79. – P. 532–538.