



УДК 618.514.1:618.179-06

І. С. Таранова

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.514.1:618.179-06

І. С. Таранова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проведен анализ литературных источников по вопросам клинико-морфологических особенностей гиперпролиферативных процессов эндо- и миометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Установлено, что для разработки обоснованной терапии и возможного прогнозирования течения патологии матки необходимым является определение показателей иммуногистохимической активности, изучение процесса апоптоза, пролиферации, инвазии и неангиогенеза, строения стромы, нарушения их соотношения и регуляции.

Ключевые слова: матка, эндо- и миометрий, аномальное маточное кровотечение, гиперпролиферативные процессы.

UDC 618.514.1:618.179-06

I. S. Taranova

CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES OF ENDO- AND MYOMETRIUM IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING*The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The paper analyzes literary sources on the clinical and morphological features of hyperproliferative processes of endo- and myometrium in patients with abnormal uterine bleeding. It has been established that determination of immunohistochemical parameters, revealing the essence of processes of neoangiogenesis, stroke formation, apoptosis, proliferation, invasion, violation of their regulation and relationship opens up fundamentally new possibilities in the diagnosis and development of pathogenetically grounded therapy and possible prediction of the course of pathological processes in uterine diseases.

Key words: uterus, endo- and myometrium, abnormal uterine bleeding, hyperproliferative processes.

Останнім часом спостерігається підвищення частоти гіперпластичних процесів ендометрія, таких як міома матки, аденоміоз та гіперплазія ендометрія (ГПЕ). В перименопаузальному періоді кількість патології ендометрія зростає, що обґрунтовує актуаль-

ність вивчення даної проблеми і розробки сучасних підходів до лікування [5; 13].

Багато питань діагностики та лікування патології матки залишаються невирішеними дотепер і становлять значні труднощі у зв'язку з наявністю однакових симптомів: аномальні маткові кровотечі, збільшення матки, больовий синдром.

Нерідко не враховують клініко-морфологічні особливості патології матки: проста і проліферуюча міома, «активний» і «неактивний» аденоміоз, гіперплазія з атипією або без неї. Актуальність проблеми патології матки зумовлена також відсутністю єдиної, обґрунтованої тактики ведення цих хворих, вироблення показань до опера-

© І. С. Таранова, 2019



ції у них і адекватного обсягу втручання [4; 10].

У численних дослідженнях гіперпластичні процеси в ендометрії були діагностовані у 16–90 % хворих на аденоміоз, причому переважали залозиста гіперплазія в поєднанні з поліпами ендометрія (23,4–56,2 %), а також залозисті поліпи ендометрія на тлі незмінної слизової оболонки тіла матки (12–25 %); аденоматозна гіперплазія ендометрія, вогнищевий аденоматоз, аденоматозні поліпи були виявлені у 6,5–18,7 %, аденокарцинома матки — в 1,6–17,8 % спостережень [12].

Таким чином, незважаючи на сучасні методи обстеження, при патології ендометрія вирішальне значення, як і раніше, належить морфологічному дослідженню гістологічного матеріалу зскрібків ендометрія і видаленої матки. Дотепер морфологічна оцінка передракових і злоякісних захворювань ендометрія залишається складним завданням. Визначення імуногістохімічних показників, виявлення сутності процесів неоангіогенезу, стромоутворення, апоптозу, проліферації, інвазії, порушення їхньої регуляції та співвідношення відкривають принципово нові можливості в діагностиці та розробці патогенетично обґрунтованої терапії та можливого прогнозування перебігу патологічних процесів при захворюваннях ендометрія [10; 12].

Отже, міома матки, аденоміоз і гіперплазія ендометрія належать до дисгормональних генетично детермінованих гіперпластичних хвороб, а їхнє поєднання — до гіперпластичного синдрому. Спільними факторами для цих захворювань є клінічні симптоми: аномальні маткові кровотечі (АМК),

тазові болі, порушення з боку суміжних органів, хронічна залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка сприяє розвитку трофічних порушень в органах і тканинах, а внаслідок цього призводить до погіршення якості життя, а також патоморфологічні зміни, в основі яких підвищення проліферативної активності клітин, зниження апоптозу, порушення експресії факторів судинного росту, рецептивності та метаболічної активності [11].

Міома матки поряд з гіперплазією ендометрія та аденоміозом посідає одне з провідних місць серед гінекологічних хвороб. Пік захворюваності припадає на 35–45 років. У репродуктивному віці міома матки виявляється приблизно у 40 % жінок і впливає не тільки на якість життя, але й на репродуктивний потенціал. Клінічні прояви захворювання характеризуються виникненням рецидивних АМК, проблема яких у жінок з ГПЕ, міомою й аденоміозом, незважаючи на тривалу історію вивчення, продовжує залишатися в центрі уваги вітчизняних і зарубіжних дослідників [2; 3; 11; 22].

Термін АМК включає рясні маткові кровотечі (*heavy menstrual bleeding*), що раніше називали менорагіями, і міжменструальні маткові кровотечі (*inter menstrual bleeding*), раніше — метрорагії або менометрорагії.

Згідно з класифікацією FIGO, виділено дев'ять основних категорій маткових кровотеч: поліп (*polyp*); аденоміоз (*adenomyosis*); лейоміома (*leiomyoma*); малігнізація (*malignancy*) і гіперплазія (*hyperplasia*); коагулопатія (*coagulopathy*); овуляторна дисфункція (*ovulatory dysfunction*); ендометріально (*endometrial*); ятрогенно (*iatrogenic*); ще не класифіковано

(*notyetclassified*). Англійська аббревіатура "PALM-COEIN" складена з перших букв перерахованих категорій. Дана класифікаційна система дає змогу побачити як одну причину АМК, так і їхню сукупність, наявність будь-якої категорії позначається цифрою 1, відсутність — 0. Перші чотири категорії, об'єднані в групу PALM, відображають органічні або структурні зміни, які можуть бути оцінені за допомогою методів візуалізації та (або) гістопатології. Категорія лейоміоми (L) розподілена на дві — субмукозна лейоміома (LSM) та інші форми міоми, що не деформують порожнину матки (L0). Для цієї категорії хворих у більшості випадків застосовуються різні види хірургічних втручань, включаючи гістеректомію. Інші можливі етіологічні чинники включені в групу COEIN. Вона складається з чотирьох категорій неорганічних причин маткових кровотеч, що не піддаються об'єктивізації за морфологічними ознаками, та однієї категорії, що характеризує порушення, які рідко трапляються і поки не класифіковані. Приклад: аномальна маткова кровотеча, викликана поліпом ендометрія або ендометріомом, класифікується як «АМК-П». Гіперплазія і рак ендометрія (АМК-М) — важливі причини АМК, при виявленні яких слід використовувати загальноприйняті класифікації ВООЗ або FIGO для оцінки типу гіперплазії ендометрія або стадії раку ендометрія [2].

У результаті багаторічних спостережень численних груп хворих показано, що ризик виникнення раку ендометрія (PE) у хворих на просту і складну гіперплазію ендометрія без атипичних змін епітелію невисокий (1–3 %), тимчасом як при атипичній гіперплазії ризик ма-



лігнізації набагато вищий (14–42 %). Отже, при виборі тактики ведення хворих на гіперплазію ендометрія обов'язковим ключовим моментом є точна діагностика типу гіперплазії. Захворюваність на гіперплазію ендометрія серед населення не є обліковим статистичним показником. Тому становить інтерес вивчення частоти виявлення цього захворювання у хворих з АМК.

На даний момент з приводу гіперпроліферативних процесів ендометрія виконується від 50 до 70 % операцій у гінекологічних стаціонарах, що демонструє недостатню ефективність медикamentозного лікування. До лікування пацієнток з хронічним АМК додається лікування ЗДА [14; 15; 20; 22; 23].

Впровадження сучасних молекулярних, патоморфологічних методів обстеження дозволить своєчасно призначити терапію, яка буде ефективною. Знання труднощів у діагностиці та лікуванні пацієнток з гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються АМК, наявність резистентності до деяких фармакологічних груп препаратів дозволяє не втратити час і переглянути стратегії ведення таких пацієнток, щоб у деяких випадках уникнути, а в інших — навпаки, застосовувати обґрунтовані хірургічні методи лікування [7].

Метою дослідження В. Н. Гулієвої і співавт. було вивчення особливостей стану ендометрія у хворих з АМК і поєднання різних форм патологічних змін ендометрія при АМК. Проаналізувавши результати гістологічного дослідження ендометрія у 688 хворих, автори встановили структуру патологічних змін ендометрія при АМК, що дозволило їм дійти

висновку про те, що складна й атипова гіперплазія ендометрія виникає на тлі різних змін ендометрія, що відображають стан як гіпо-, так і гіперестрогенії без будь-якої закономірності [11].

Перебіг процесів проліферації в міоматозних вузлах характеризується різним ступенем активності. Залежно від рівня проліферації виділяють два клініко-морфологічних варіанти міоми матки: проста (повільнозростаюча, малосимптомна пухлина) і проліферуюча (швидкозростаюча, множинна, симптомна, за морфологічними критеріями — клітинна міома матки), що потребує диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики можливих рецидивів [1; 7].

М'язові клітини у проліферуючих міомах не атипові, але більш численні порівняно з міомами без ознак проліферації. У простих міомах мітози відсутні, у проліферуючих міотична активність підвищена [4].

Малоактивні зони росту гістохімічно відрізняються від міометрія поза вузлів пухлини. М'язові клітини активних зон зростання є джерелами розвитку міоми матки [6].

Сучасні імуногістохімічні дослідження широко застосовуються в клінічній медицині з метою вивчення метаболічного профілю, визначення кількості судин і проліферативної активності в пухлинах [9].

Для імуногістохімічних характеристик лейоміоми матки використовуються визначення антигену CD34 — маркера, що виявляється в ендотеліальних клітинах і навколо судин мікроциркуляторного русла, які мають проліферативний потенціал, антигену Ki-67 — маркера проліферації клітин, антигену

CD45 — маркера, який показує ступінь виразності лейкоцитарної інфільтрації в тканинах, антигену α -SMA (α -Smooth muscle actin, гладком'язовий актин) — маркера, який забарвлює клітини лейоміоми та частково базальні мембрани в судинах у коричневий колір [10; 17].

Метою дослідження М. Б. Запороженко було імуногістохімічне дослідження лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку [5].

Імуногістохімічному аналізу були піддані матеріали лейоміом матки, видалені при оперативних втручаннях у 245 жінок репродуктивного віку. При лейоміомі проліферативного типу поширеність CD34-маркера в тканинах пухлини матки становила 68,0 %, в ендотелії судин міометрія й ендометрія — 30,8 %, у цитогенних елементах строми — 77,3 %. Середній рівень Ki-67 у простій лейоміомі в клітинах строми дорівнював 8,7 %, у міотично активній лейоміомі рівень Ki-67 сягав 59,1 %. Різні гістологічні типи міоми різняться неоангіогенезом, проліферацією ендотеліоцитів у стінках судин і ступенем кровопостачання міоми, що зумовлює відмінності в механізмах їхнього зростання і розвитку. Імуногістохімічні особливості лейоміоми матки проліферативного типу характеризуються достовірно вираженими різними проявами стромально паренхіматозних взаємовідношень, порушеннями процесів проліферації, апоптозу, неоангіогенезу, експресії факторів зростання і запальними процесами. Автор вважає, що достовірні морфологічні методи для діагностики варіантів розвитку лейоміоми — це імуногістохімічні методи визначення маркерів клітин ендотелію судин (CD34),



проліферації (Ki-67), які є діагностичними критеріями морфологічних змін, що відбуваються в лейоміомі матки [5].

Зростання міоми матки відбувається з накопиченням колагену [21], фібронектину [16] і глікозаміногліканів [18], які служать резервуаром для біологічно активних факторів росту і цитокінів [19].

Виходячи з результатів імуногістохімічного дослідження, у деяких роботах зроблено припущення, що фактори росту через пара- й автокринні механізми можуть сприяти росту міоми за рахунок гіпертрофії та проліферації міометрія, посилення неоангіогенезу і неправильного формування судин з низькорезистентним кровотоком, більш вираженим у проліферуючих міомах [3; 12; 13].

В розвитку лейоміом матки велика увага приділяється факторам апоптозу, проліферації та неоангіогенезу, які найбільш інтенсивно відбуваються в так званих зонах зростання пухлин [3; 12]. Зонами зростання лейоміоми матки позначаються скупчення клітин гладком'язового і перичитарного походження навколо судин, які формують муфтоподібні структури і розташовані на території пухлини [3; 8; 12; 13]. Лейоміома матки є справжньою пухлиною, що підтверджено моноклональними її клітинами. Зростання цієї пухлини залежить від продукції місцевих факторів, таких як TGFbeta1antibody — білка, що є одним з численних факторів росту і відіграє важливу роль в ангіогенезі (міститься в α -гранулах у тромбоцитах і синтезується в мегакаріоцитах). У літературі обговорюється також питання про можливі джерела зростання лейоміоми матки у взаємозв'язку з прогені-

торними клітинами і пухлинними стовбуровими клітинами, що експресують певні маркери і фактори росту, серед яких важливе місце посідають АСА протеїн, Connexin 43, CD117, Nestin, Ki-67, PD-ECGF [8].

Отже, на основі аналізу літературних джерел можна дійти висновку, що дотепер важливим залишається уточнення клініко-морфологічних особливостей гіперпроліферативних процесів ендометрія та пошук найбільш ефективного методу лікування АМК у пацієнток з даною патологією [2; 3; 11].

Ключові слова: матка, ендометрій, аномальна маткова кровотеча, гіперпроліферативні процеси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдалян А. М. Патоморфологический и иммуногистохимический анализ лейомиомы и лейомиосаркомы тела матки: дифференциальная диагностика и прогноз: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.01. Новосибирск, 2013. 36 с.
2. Аномальные маточные кровотечения (АМК) — современные возможности оптимизации тактики лечения / Ю. Ю. Табакман и др. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 10, № 1. С. 123–128.
3. Биштави А. Х., Табакман Ю. Ю., Солопова А. Г. Морфологические изменения эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. Т. 8, № 4. С. 65–75.
4. Егунян А. Ш. Клинико-морфологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения, в возрастном аспекте: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: 14.00.01, 14.00.15. Челябинск, 2008. 22 с.
5. Запороженченко М. Б. Иммуногистохимические исследования лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Вісник морфології*. 2015. Т. 21, № 1. С. 130–134.
6. Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, ле-

чение. Москва: Издательский дом Видар, 2010. С. 6–9, 19–27.

7. Клинико-морфологические особенности клеточной лейомиомы матки / Е. В. Мищенко и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010. № 6. С. 62–66.

8. Миома матки у молодых: клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010. № 1. С. 16–20.

9. Оздоева М. С. Клинико-морфологические особенности различных вариантов лейомиомы матки: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук. Москва, 2008. 22 с.

10. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиомы матки / О. В. Зайратьяни и др. *Архив патологии*. 2005. Т. 67, № 3. С. 29–31.

11. Особенности состояния эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / В. Н. Гулиева и др. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. Т. 8, № 1. С. 12–14.

12. Сидорова И. С., Коган Е. А., Унанян А. Л. Клинико-морфологические параллели и молекулярные механизмы стромально-паренхиматозных взаимоотношений при миоме матки. *Молекулярная медицина*. 2009. № 1. С. 9–15.

13. Коган Е. А., Игнатова В. Е., Унанян А. Л., Сидорова И. С. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в различных гистологических типах лейомиомы матки. *Архив патологии*. 2005. Т. 67, № 4. С. 32–36.

14. Гуриев Т. Д., Леваков С. А., Шешукова Н. А., Боровкова Е. И. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2014. № 2. С. 63–72.

15. Тихомиров А. Л., Казенашев В. В. Сочетанные доброкачественные гиперплазии матки. Рациональный лечебный подход. *Проблемы репродукции*. 2016. № 2 (22). С. 51–55.

16. Arici A., Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril.* 2000. № 73. P. 1006–1011.

17. Boyd C., McCluggage W. G. Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with progestogens. *J. Clin. Pathol.* 2011. Vol. 64, № 6. P. 485–489.



18. Wolanska M., Sobolewski K., Drozdewicz M., Bankowski E. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumour growth. *Mol. Cell Endocrinol.* 1998. № 189. P. 145–152.

19. Hulboy D. L., Rudolph L. A., Matrisian L. M. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol. Hum. Reprod.* 1997. № 3. P. 27–45.

20. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S. D. Reed et al. *Obstet. Gynec.* 2009. Vol. 113, № 3. P. 655–662.

21. Stewart E. A., Friedman A. J., Peck K., Nowak R. A. Relative overexpression of collagen type 1 and collagen type 3 messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. № 79. P. 900–906.

22. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment / L. C. Horn et al. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004. Vol. 14, № 2. P. 348–353.

23. Ultrastructural study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids / K. Kawaguchi et al. *Gynecol. Oncol.* 1985. Vol. 21. P. 32–41.

REFERENCES

1. Avdalyan A.M. Pathological and immunohistochemical analysis of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma: differential diagnosis and prognosis: thesis of doctor of medical sciences: 14.01.01. Novosybyrsk, 2013. 36 p. [Rus].

2. Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.H. et al. Abnormal uterine bleeding (AMC) — modern opportunities to optimize treatment tactics. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2016; 10 (1): 123-128 [Rus].

3. Bishtavi A.H., Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G. Morphological changes in endometrium in patients with abnormal uterine bleeding. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2014; 8 (4): 65-75 [Rus].

4. Egunyan A.Sh. Clinico-morphological features of uterine fibroids, requiring surgical treatment in the age aspect: PhD thesis: 14.00.01, 14.00.15, Chelyabinsk, 2008. 22 [Rus].

5. Zaporozhchenko M.B. Immunohistochemical study of uterine leiomyomas in women of reproductive age.

Herald of Morphology 2015; 21 (1): 130-134 [Ukr].

6. Ischenko A.I., Botvin M.A., Lanchinskiy V.I. Uterine fibroids: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. Moscow, Vidar Publishing House. 2010, p. 6-9, 19-27 [Rus].

7. Mischenko E.V., Grigoreva E.E., Avdalyan A.M. et al. Clinical and morphological features of uterine cell leiomyoma. *Bulletin of Siberian medicine* 2010; 6: 62-66 [Rus].

8. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kogan E.A., Guriev T.D. Uterine fibroids in young patients: clinical and pathogenetic features. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2010; 1: 16-20 [Rus].

9. Ozdoeva M.S. Clinical and morphological features of various variants of uterine leiomyoma: PhD thesis. Moscow, 2008. 22 [Rus].

10. Zayratyani O.V., Sidorova I.S., Levakov S.A. et al. Features of morphogenesis and angiogenesis of uterine leiomyoma. *Archive of Pathology* 2005; 67 (3): 29-31 [Rus].

11. Gulieva V.N., Bishtavi A.H., Kostin A.Yu. et al. Features of the state of the endometrium in patients with abnormal uterine bleeding. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2014; 8 (1): 12-14.

12. Sidorova I.S., Kogan E.A., Unanyan A.L. Clinical and morphological parallels and molecular mechanisms of stromal parenchymal relationships in uterine myoma. *Molecular Medicine* 2009; 1: 9-15 [Rus].

13. Kogan E.A., Ignatova V.E., Unanyan A.L., Sidorova I.S. The Ratio of proliferation and apoptosis in various histological types of uterine leiomyoma. *Archive of Pathology* 2005; 67 (4): 32-36 [Rus].

14. Guriev T.D., Levakov S.A., Sheshukova N.A., Borovkova E.I. Combined benign hyperproliferative diseases of the uterus. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training* 2014; 2: 63-72 [Rus].

15. Tihomirov A.L., Kazenashev V.V. Combined benign uterine hyperplasias. Rational treatment approach. *Problems of Reproduction* 2016; 2 (22): 51-55 [Rus].

16. Arici A., Sozen I. Transforming growth factor- β 3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil. Steril.* 2000; 73: 1006-1011.

17. Boyd C., McCluggage W.G. Unusual morphological features of uterine leiomyomas treated with proges-

togens. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64, 6: 485-489.

18. Wolanska M., Sobolewski K., Drozdewicz M., Bankowski E. Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumour growth. *Mol. Cell Endocrinol.* 1998; 189; 145-152.

19. Hulboy D.L., Rudolph L.A., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod.* 1997; 3: 27-45.

20. Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M. et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet. Gynec.* 2009; 113, 3: 655-662.

21. Stewart E.A., Friedman A.J., Peck K., Nowak R.A. Relative overexpression of collagen type 1 and collagen type 3 messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 900-906.

22. Horn L.C., Schnurrrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2004; 14, 2: 348-353.

23. Kawaguchi K., Fujii J., Konishi I. et al. Ultrastructural study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids. *Gynecol. Oncol.* 1985; 21: 32-41.

Надійшла до редакції 11.01.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. О. Ситнікова,
дата рецензії 06.02.2019

