

ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Зуева Е.Е., Кулагина Н.В. *, Комарова Л.С.,
Куртова А.В., Молчанова И.В. *, Алексеева Е.Ф. *,
Тотолян Арег А.

Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

*Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Миома матки является самым распространенным гинекологическим заболеванием среди женщин репродуктивного возраста старше 30 лет. Известно, что возникновение данной патологии чаще всего связано с генетическими и гормональными факторами. Роль иммунной системы определена пока недостаточно ясно. Целью настоящего исследования была оценка состояния иммунной системы больных миомой матки на основании анализа субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Было обследовано 46 пациенток с простой и пролиферирующей формами опухоли, с различными вариантами клинического течения заболевания. Относительное и абсолютное содержание различных субпопуляций лимфоцитов у всех обследованных пациенток не выходило за пределы популяционной нормы. Между группами пациенток с простой и пролиферирующей формами миомы матки были выявлены достоверные различия по содержанию В-лимфоцитов и натуральных киллеров. При обследовании пациенток с клиническими проявлениями было обнаружено, что метrorрагии ассоциированы с высоким содержанием Т-лимфоцитов и Т-киллеров. Уменьшение содержания В-лимфоцитов отмечено при увеличении количества миоматозных узлов в матке. Полученные данные свидетельствуют об участии клеточного звена иммунной системы в развитии тяжелых осложнений миомы матки и, следовательно, о необходимости включения иммунокорригирующей терапии в план ведения данной категории больных.

Ключевые слова: простая и пролиферирующая формы миомы матки, иммунный статус, проточная цитометрия.

Zueva Ye.E., Kulagina N.V., Komarova L.S., Kurtova A.V., Molchanova I.V., Alekseeva E.F., Totolian A.A.

REPRESENTATION OF DIFFERENT LYMPHOCYTES' POPULATIONS IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

Abstract. Uterine myoma is one of the most widespread gynecological pathology among reproductive women older than 30 years. It is known, that often progress of this pathology is associated with genetic and endocrinologic factors. The immune system is not evident still. The aim of this study was to analyze the state of patient's immune system using flow cytometry assessment of different subpopulations of lymphocytes in peripheral blood. We have examined 46 patients with simple and proliferating forms of the myoma, with different variants of clinical symptoms. Absolute and relative content of different subpopulations of lymphocytes was not differed from normal population's standard. Significant differences of B-lymphocytes and natural killers content were observed between groups with simple and proliferating forms of disease. It was shown that metrorrhagia is associated with high level of T-lymphocytes and T-killers. It was noted that decreasing of B-lymphocytes content took place in cases with

large number of uterine nodes. Obtained data are not sufficient for complete understanding of the role of immune system in pathogenesis of this disease, but they confirm that using of immunomodulating therapy is expedient for complex treatment of uterine myoma. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 535-542)

Адрес для переписки:

Зуева Екатерина Евгеньевна,
197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8,
Тел: (812) 234-90-39, факс: (812) 499-71-94.
E-mail: dinzu@mail.ru

Введение

Миома матки – доброкачественная гормонально-зависимая моноклональная опухоль, развивающаяся в миометрии за счет гипертрофии или пролиферации элементов мышечной и соединительной ткани. Миома матки (ММ) является самым частым гинекологическим заболеванием женщин репродуктивного возраста и выявляется у 15-17% женщин старше 30 лет. [6]. К основным факторам риска возникновения данного заболевания относят позднее менархе, высокую частоту медицинских аборт и гинекологических заболеваний, наличие экстрагенитальной патологии. Риск заболевания существенно возрастает после 35-40 лет у женщин умственного труда, связанного с частым эмоциональным перенапряжением и малоподвижным образом жизни. При оценке риска возникновения миомы матки прослеживается также генетическая предрасположенность к развитию данной патологии [3]. ММ может вызывать тазовые боли, маточные кровотечения, нарушение функции смежных органов и является одной из основных причин выполнения гистерэктомии.

Клинические проявления миомы матки во многом зависят от расположения миоматозных узлов, их величины и направления роста. В зависимости от количества миогенных элементов выделяют две основные формы миомы матки: простую и пролиферирующую. Простая миома является малоактивной, медленно растущей за счет гипертрофии миоцитов опухолью, в структуре которой преобладает соединительно-тканый компонент и отсутствуют митозы. Пролиферирующая миома также является доброкачественной опухолью, но для нее характерен быстрый рост, множественное узлообразование, повышенный пролиферативный потенциал [6]. В пролиферирующих миомах, встречающихся у каждой четвертой больной, миогенные элементы более многочисленны по сравнению с миомами без признаков пролиферации. Пролиферирующие миомы в два раза чаще встречаются у больных с быстрорастущими опухолями, чем у больных с умеренным или медленным темпом роста опухоли.

Кровоснабжение различных вариантов миоматозных узлов во многом определяется гистологическим строением опухоли [2, 4], поэтому в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей ММ важное значение имеют результаты трансвагинального цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии. Для простой миомы матки характерно снижение кровотока в миометрии и миоматозных узлах. Для пролиферирующей миомы матки более характерна неоваскуляризация. Следовательно, пролиферирующая ММ развивается при активации пролиферативных процессов, т.е. за счет истинного роста опухоли, в то время как при простой миоме недостаточное развитие сосудов чаще сопровождается ишемическими изменениями в тка-

нях, при которых наблюдается «ложный» рост вследствие отека узлов.

В исследованиях отечественных и зарубежных авторов показано значение иммунной системы, в частности, факторов роста в патогенезе гиперпластических процессов в миометрии [6, 7, 11]. Существует гипотеза, что активность гуморального и клеточного иммунитета снижена при быстром росте миомы, при наличии сопутствующих хронических инфекционных заболеваний, гиперпластических процессов в эндометрии, анемии и другой экстрагенитальной патологии [8]. Развитие в организме опухолевого процесса, в том числе миомы матки, сопряжено с изменениями в дифференцировке иммунокомпетентных клеток, синтезе интерлейкинов, интерферонов, активности системы комплемента и др. В ряде работ показано, что рост миомы матки можно косвенно прогнозировать по показателям цитотоксической активности натуральных киллеров, по способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон-гамма [10] и по высокому уровню незрелых CD38⁺ лимфоцитов [5]. Большая часть работ по изучению состояния иммунной системы больных миомой матки основана на изучении материала, полученного при проведении гистерэктомии у пациенток с симптомной опухолью. В настоящее время практически отсутствуют работы по оценке состояния иммунной системы у больных с бессимптомными формами миомы матки. Единичные исследования представленности различных субпопуляций лимфоцитов у больных миомой матки противоречивы, не определена патогенетическая и прогностическая значимость изменений состояния клеточного звена иммунитета для пациенток, страдающих этой патологией. В то же время, выявление прогностически значимых маркеров клинического течения заболевания у женщин с миомой матки стабильно малых размеров, регрессирующей или быстрорастущей опухолью необходимо для выбора тактики ведения больной, проведения контроля эффективности консервативных методов лечения. Дальнейшее развитие этого направления, возможно, позволит избежать радикальных хирургических операций у женщин с миомой матки, особенно в репродуктивном возрасте.

Таким образом, целью нашего исследования явилась оценка состояния иммунной системы больных миомой матки с различными вариантами клинического течения на основании анализа субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии.

Материалы и методы

Проведено клиническое обследование 46 пациенток с миомой матки в возрасте от 31 до 63 лет (средний возраст 45,5 лет). Наряду с клинико-анамнестическими методами в комплекс диагностических

мероприятий было включено эхографическое исследование, доплерометрия, цветное доплеровское картирование (ЦДК) органов малого таза; раздельное диагностическое выскабливание матки с морфологической оценкой эндометрия. Эхографическое исследование в сочетании с цветовой доплерографией и импульсной доплерометрией выполнены на ультразвуковых аппаратах Logic 500 (General Electric, USA) и Acuson Aspen (Siemens, Germany). При исследовании с использованием серой шкалы оценивали размеры матки, величину, структуру, число и локализацию узлов, состояние эндометрия и яичников. ЦДК производили в области сосудистых пучков матки с обеих сторон, а также исследовали состояние миометрия. Темп роста узлов миомы или их регресс оценивали в динамике по данным эхографии, проводившейся каждые шесть месяцев. Темп роста опухоли рассматривали как быстрый при увеличении размеров матки более, чем на 50,0 см³ за год наблюдения. При медленном росте опухоли увеличение размеров матки происходило менее, чем на 50,0 см³ за год наблюдения. Об отсутствии роста судили в том случае, если не было увеличения размеров матки или отмечался регресс опухоли. Срок наблюдения составил 5 лет. Все больные, включенные в исследование, дали информированное согласие на участие.

Количественное определение основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществлено с помощью проточной цитометрии с применением пробоподготовки по методу окрашивание-лизис-отмывка. Окрашивание коммерческими сочетаниями антител CD45/CD14, CD3/CD19, CD4/CD8, CD3/CD(16+56), CD3/HLADR, меченных флюорохромами FITC и PE набора Simultest Kit, (Becton Dickinson (BD), USA) проводили в темноте при комнатной температуре в течение 30 минут. Лизис эритроцитов проведен в течение 10 минут с использованием гипотонического лизирующего раствора (BD) согласно рекомендациям производителя. Отмывка от лизированных эритроцитов и не связанных антител осуществлена двумя последовательными центрифугированиями в течение 5 минут при 300·g.

Анализ экспрессии маркеров лимфоцитов и учет результатов проведен на проточном цитофлуориметре DAKO Galaxy (Denmark) с помощью программного обеспечения FlowMax. Минимальное количество анализируемых лейкоцитов составило не менее 10 тысяч, в том числе не менее 2 тысяч лимфоцитов.

Обработка результатов была проведена с помощью программы STATISTICA 6.0. Для выявления различий содержания основных субпопуляций лимфоцитов больных простой и пролиферирующей формами миомы матки использованы непараметрические критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смир-

нова и Вальда-Вольфовица. Для выявления взаимосвязи между клиническими и иммунологическими характеристиками использован метод корреляций Спирмана.

Результаты

По данным анамнеза длительность заболевания до 5 лет выявлена у 24 женщин (52,2 %), от 6 до 10 лет – у 16 (34,8%), более 10 лет – у шести (13%) пациенток.

У 32 пациенток (70%) миома матки протекала с такими клиническими проявлениями как циклические и ациклические кровотечения, нарушение функции смежных органов, болевой синдром, быстрое увеличение опухоли до размеров, потребовавших в дальнейшем хирургического лечения. У 14 (30%) женщин – миома матки не имела клинических проявлений.

Субсерозная локализация миоматозных узлов обнаружена у четверых больных (8,7%), интрамуральная – у семи (15,2%), субмукозная – у 18 (39,1%) женщин. Сочетание субсерозной и интрамуральной локализации миоматозных узлов выявлено у 17 (37%) пациенток. Единичные миоматозные узлы обнаружены у 13 больных (28,3%), по 2 миоматозных узла отмечено у 10 (21,7%), от 3 до 5 узлов – также у 10 пациенток (21,7%) и более 5 узлов – у 13 (28,3%).

Быстрый темп роста опухоли отмечен у 11 (24%) пациенток, медленный – у 22 (48%), не отмечалось увеличения размеров миомы у девяти (20%) больных, у четверых (8%) данных о динамике размеров опухоли нет, так как она обнаружена впервые.

На основании анамнеза и данных клинического исследования установлен диагноз простой формы ММ у 37 пациенток (80% обследованных) и диагноз пролиферирующей формы ММ у 9 пациенток (20% обследованных).

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим количеством беременностей, значительная часть которых закончилась искусственным и/или самопроизвольным прерыванием. Из гинекологических заболеваний наиболее часто миоме матки сопутствовал аденомиоз, выявленный у 22 (47,8%) больных. Доброкачественные опухоли яичников (кисты) обнаружены у 10 (21,7%) обследованных, воспалительные заболевания органов малого таза – у 13 (28,3%) пациенток. Доброкачественные заболевания молочных желез выявлены у 32 (69,6%) больных ММ. У 21 пациентки (45,7%) обнаружен диффузный фиброзно-кистозный фиброаденоматоз, у троих (6,5%) – фиброзный фиброаденоматоз, у двоих (4,4%) – аденоз, у троих (6,5%) – узловатая форма фиброзно-кистозного фиброаденоматоза и фиброаденома – у троих (6,5%) женщин.

Табл.1. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Поверхностные маркеры лимфоцитов	Нормальные значения, % min-max	Больные миомой матки, % min-max
CD3 ⁺ CD19 ⁻	60-85	65-75
CD3 ⁺ CD19 ⁺	7-20	4-10
CD4 ⁺ CD8 ⁻	25-55	35-44
CD4 ⁺ CD8 ⁺	15-35	24-37
CD4/CD8	1,5-2,0	1,1-1,6
CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺	8-20	4-12

Табл.2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ МИОМЫ МАТКИ

Поверхностные маркеры лимфоцитов	Бессимптомная форма, (n=14) %, min-max	Миома матки, протекающая с клиническими проявлениями (n=32) %, min-max
CD3 ⁺ CD19 ⁻	57-76	66-72
CD3 ⁺ CD19 ⁺ *	4-7	4-10
CD4 ⁺ CD8 ⁻	35-40	35-47
CD4 ⁺ CD8 ⁺	27-33	24-37
CD4/CD8	1,1-1,5	1-1,7
CD4 ⁺ CD8 ⁺	3-3,8	1,4-3,9
CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺	4-13	4-11
CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺ *	0-3	0-2

Примечание: * - различия достоверны по критериям Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова и Вальда-Вольфовица ($p < 0,05$).

Табл.3. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОК С ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ МИОМЫ МАТКИ

Поверхностные маркеры лимфоцитов	Простая форма (n=37) %	Пролиферирующая форма (n=9) %
CD3 ⁺ CD19 ⁻	65-73	68-76
CD3 ⁺ CD19 ⁺	4-9	4-10*
CD4 ⁺ CD8 ⁻	35-44	35-46
CD4 ⁺ CD8 ⁺	24-37	31-37
CD4/CD8	1,1-1,7	1,1-1,4
CD4 ⁺ CD8 ⁺	3-4,5	1,3-3,2
CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺	4-10	4-12*
CD3 ⁺ CD(16+56) ⁺	0-2	0-2

Примечание: * - различия достоверны по критерию Вальда-Вольфовица ($p < 0,05$).

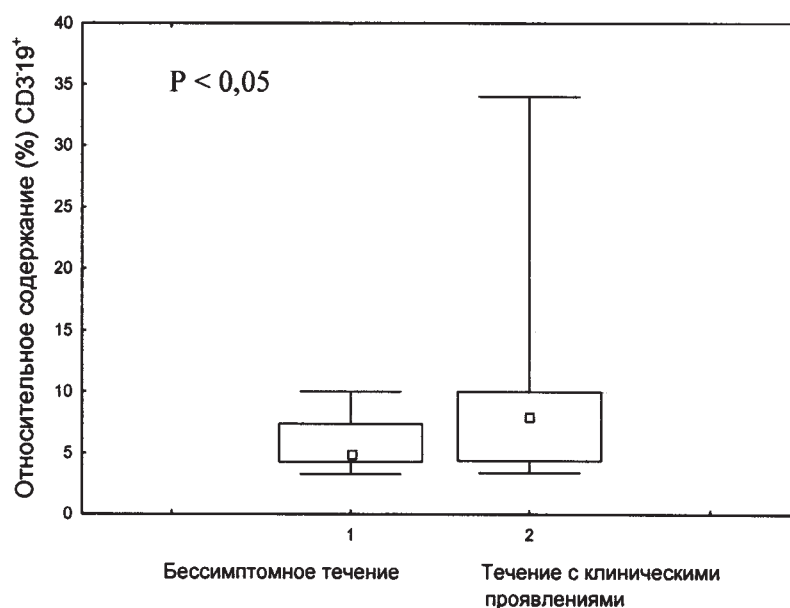


Рис. 1. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов у пациенток с бессимптомной и симптомной формами миомы матки.

У большинства пациенток, больных ММ была выявлена экстрагенитальная патология:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, миокардиодистрофия, приобретенные и врожденные пороки сердца) - у 28 больных (60,9%);

- ожирение и сахарный диабет - у 14 (30,4%);

- заболевания желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы (хронический холецистит, дискинезии желчевыводящих путей, желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит и гастродуоденит) – у 18 (39,1%);

- варикозная болезнь вен нижних конечностей – у 9 (19,6%) пациенток.

Клинические показатели периферической крови, а также относительное и абсолютное содержания различных популяций лимфоцитов (табл.1) у всех

обследованных пациенток не выходило за пределы популяционной нормы [9].

Было проведено сопоставление данных иммунофенотипирования (ИФТ) лимфоцитов периферической крови в группах больных миомой матки в зависимости от клинических проявлений заболевания (табл. 2).

Были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по содержанию В-лимфоцитов между группами пациенток с бессимптомной формой миомы матки и миомой, протекавшей с клиническими проявлениями (рис.1). Не было выявлено достоверных различий по содержанию Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$), Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4^+CD8^-$), цитотоксических лимфоцитов ($CD4^-CD8^+$), Т-киллеров ($CD3^+CD(16+56)^+$) и натуральных киллеров ($CD3^-CD(16+56)^+$).

Нами получены новые данные о субпопуляцион-

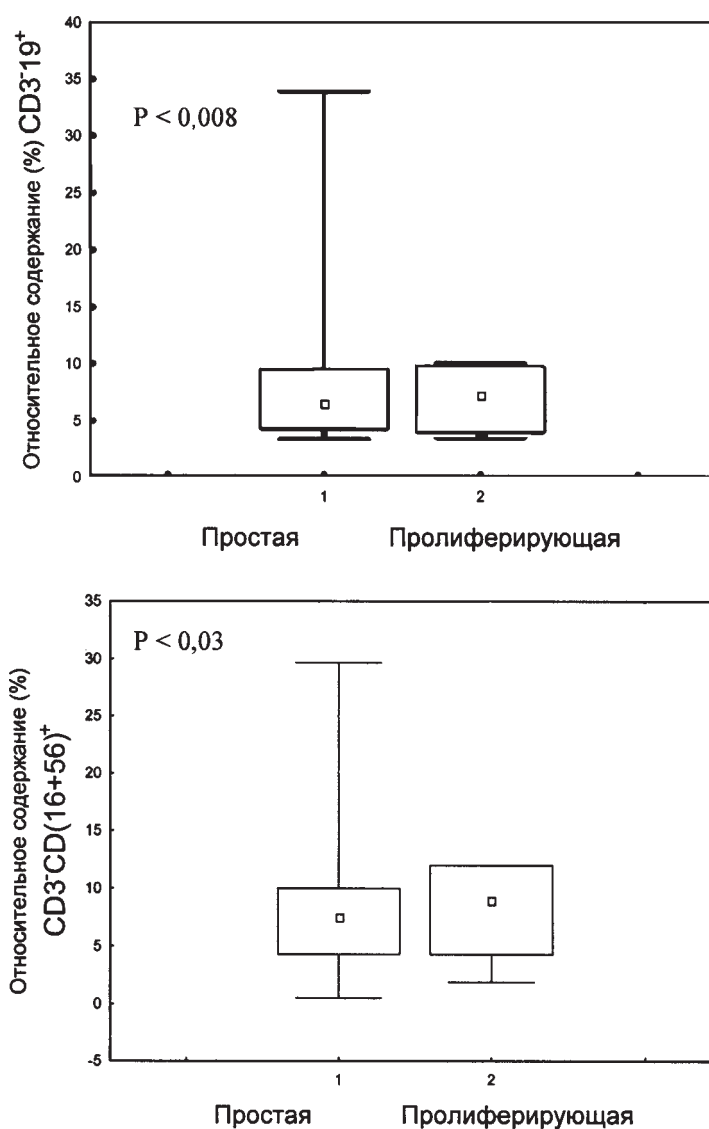


Рис.2. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов у пациенток с простой и пролиферирующей формами миомы матки. Группа пациенток с простой формой миомы матки – 1. Группа пациенток с пролиферирующей формой миомы матки – 2.

ном составе лимфоцитов периферической крови у больных простой и пролиферирующей формами миомы матки. Были выявлены достоверные различия по содержанию В-лимфоцитов ($p < 0,007$) и натуральных киллеров ($p < 0,03$) между группами пациенток с простой и пролиферирующей формами миомы матки (рис.2).

По результатам корреляционного анализа данных ИФТ и клинических проявлений миомы матки было выявлено, что увеличение содержания Т-лимфоцитов и Т-киллеров ассоциировано с такими тяжелыми клиническими проявлениями миомы матки как метроррагии, $R = 0,32$ ($p < 0,05$) (рис.3).

С помощью корреляционного критерия Спирмана было выявлено снижение содержания В-лимфоцитов при увеличении количества миоматозных узлов

($p < 0,05$) (рис.4) вне зависимости от формы заболевания и его клинических проявлений.

Обсуждение

Данные клинико-анамнестического и инструментального обследования наших пациенток согласуются с результатами, представленными другими исследователями этой распространенной патологии [2, 7]. Отсутствие значительных отклонений основных иммунологических показателей от возрастной и популяционной нормы позволяет сделать предположение о вторичной роли иммунной системы в патогенезе развития миомы матки. Тем не менее, широкое распространение данной патологии среди трудоспособных женщин детородного возраста определяет

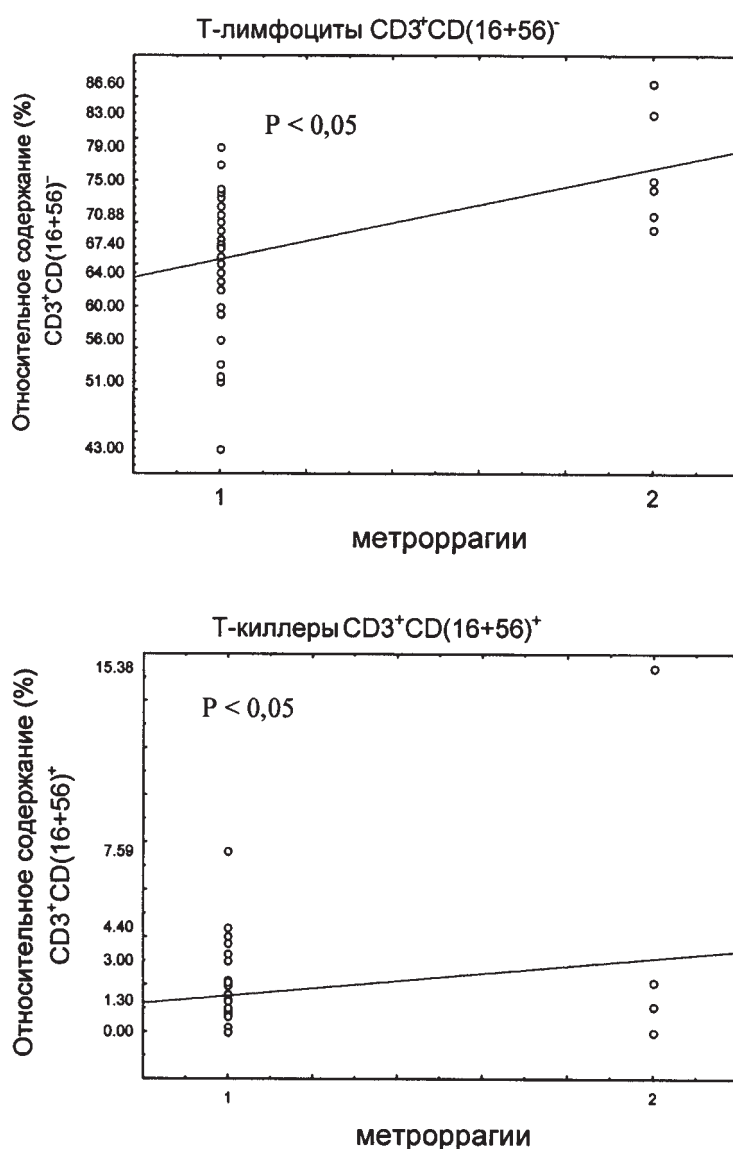


Рис.3. Корреляционная зависимость относительного содержания Т-лимфоцитов и Т-киллеров и возникновения метроррагий у пациенток с различными формами миомы матки (при $R=0,31$ и $R=0,46$). Пациентки с отсутствием метроррагий объединены в группу 1; пациентки, у которых в анамнезе выявлены метроррагии, объединены в группу 2.

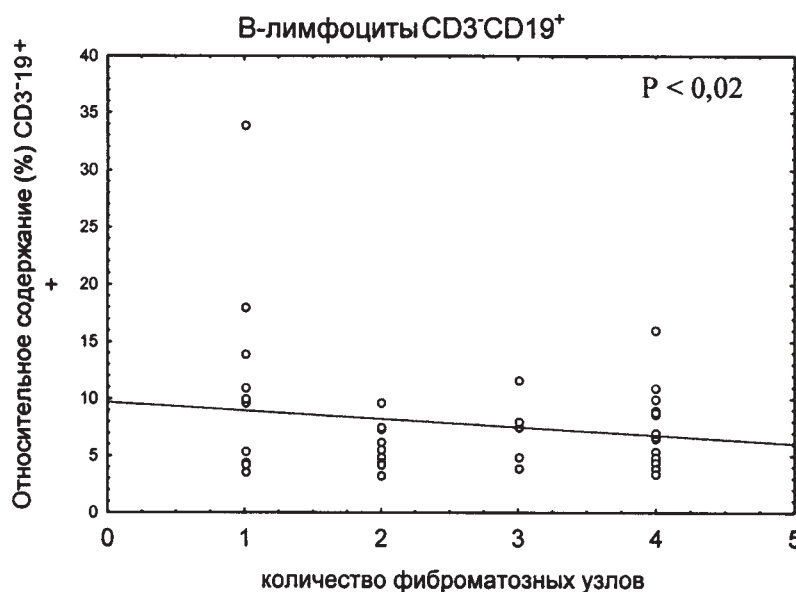


Рис. 4. Взаимосвязь количества фиброматозных узлов в матке с относительным содержанием В-лимфоцитов (при $R = -0,35$). Вне зависимости от формы миомы, все пациентки были объединены в группы с одним узлом (1), двумя узлами (2), тремя узлами (3) и множественными узлами (4).

важность и актуальность поиска простых неинвазивных методов для прогнозирования развития осложнений заболевания и для определения необходимости оперативного вмешательства. К настоящему времени показана информативность иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови для прогнозирования течения и ответа на терапию многих соматических заболеваний (хронические формы инфекционных заболеваний, патология ЛОР-органов, варикозное расширение вен нижних конечностей и др.). К сожалению, данных об иммунологических аспектах развития миомы матки крайне мало [8].

Выявленные различия содержания в периферической крови В-лимфоцитов и натуральных киллеров у пациенток с простой и пролиферирующей формами миомы матки позволяют предполагать множественность миоматозных узлов при низком содержании В-лимфоцитов в крови. Нами впервые выявлено снижение содержания В-лимфоцитов при миоме матки, протекающей с яркими клиническими проявлениями, однако, прогностическая значимость данного показателя требует дополнительного подтверждения.

Выявленная связь частоты развития метроррагий и высокого содержания Т-лимфоцитов и Т-киллеров не позволяет выявить четкие причинно-следственные связи, тем не менее, можно предположить, что увеличение содержания Т-лимфоцитов является вторичным. Описанный феномен обязан своим возникновением активизации клеточного звена иммунной системы в ответ на развитие осложненной формы заболевания.

Выявленные отклонения в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови наибо-

лее выражены при течении заболевания, сопровождавшемся клиническими проявлениями: наличием метrorрагий, быстрым ростом опухоли, значительным количеством миоматозных узлов. Развивающиеся при прогрессии заболевания нарушения в относительном содержании тех или иных субпопуляций лимфоцитов являются отражением прогрессии основного заболевания. Полученные данные еще недостаточны для полного понимания роли иммунной системы в развитии гиперпластических процессов женской репродуктивной сферы, но, тем не менее, свидетельствуют о целесообразности применения иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении миомы матки. Дальнейшие исследования иммунной системы позволят выявить патогенетическую и прогностическую значимость изменений состояния гуморального и клеточного иммунитета у пациенток, страдающих миомой матки.

Список литературы

1. Зудикова С.И. Роль нейрогуморальных нарушений в развитии миомы матки и принципы патогенетической терапии заболевания; Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. 1990.
2. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Значение цветного доплеровского картирования в оценке типа миомы матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2001. - Т. 1. - №1. - С. 27-32.
3. Ланчинский В.И., Ищенко А.И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2003. - т.2. - №5-6. - С.64-69.

4. Леваков С.А. Диагностика простой и пролиферирующей миомы матки // Вестник новых медицинских технологий. - 2000. - Т. VII, №2. - С. 82-87.
5. Малышкина А.И., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Суворкина Е.Е., Аревадзе И.Э., Колчанова И.А. Патогенетическое обоснование и первый опыт применения иммуномодуляторов в лечении больных миомой матки // Russian J. of Immunology. - 2005. - Vol.9, suppl.2. - P. 43-50.
6. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С.Сидоровой - М.: МИА, 2002. - 256 с.
7. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. - М., 1998.
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - Т.3. - №6. - С.62-68.
9. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н., Закревская А.В., Зуева Е.Е., Калинина Н.М., Лисицина З.Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская Иммунология. - 1999. - Т.1. - № 5. - С.21-43.
10. Шевчукова Н.Ф., Сельков С.А., Крамарева Н.Л., Пигина Т.В., Ширяева Я.Н. Показатели цитотоксической активности натуральных киллеров и интерфероновый статус у больных миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. - 1999. - №1. - Стр. 36-39.
11. Hrycek A., Cuzatek A., Tustanowski J. Immunological disorders in patients with uterine myomas // Wiad-Lek. - 2000. - Vol. 53 № 5-6. - P. 271-276.
12. Shaw R.W. Gonadotropin hormone-releasing hormone analogue treatment of fibroids // Baillier's Clinical. Obstetrics, Gynaecology. - 1998. - Vol. 12. - №2 - P. 245-267.

поступила в редакцию 10.10.2005
принята к печати 22.10.2005