УДК 618.145. - 007

К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Л.Р. Томай

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) характеризуется доброкачественным разрастанием ткани, по морфологическим и функциональным свойствам сходной с эндометрием. Относится к одному из распространенных гинекологических заболеваний, у женщин репродуктивного возраста встречается в 7-15% случаев, при бесплодии - от 25 до 40%, при хронических тазовых болях - 40-70%. Особая роль в развитии НГЭ принадлежит процессам, происходящим в перитонеальной жидкости, которая характеризуется высоким содержанием цитокинов и факторов роста (в частности трансформирующий фактор роста-бета - TGF-β). TGF-β проявляет разные биологические свойства и играет ключевую роль в миграции, пролиферации и дифференцировке клеток. Мелатонин (МТ) – гормон пинеальной железы, впервые обнаружен в 1958 г. МТ является компонентом антиоксидантной системы организма благодаря своей способности активизировать антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и др. Из литературы известно, что оксидативный стресс лежит в основе многих молекулярных и генетических нарушений, в том числе и НГЭ.

Ключевые слова: эндометриоз, мелатонин, оксидативный стресс, трансформирующий фактор роста-бета.

K.V. Slesareva, N.V. Ermolova, V.A. Linde, L.V. Kolesnikova, L.R. Tomay

TO A QUESTION ABOUT PATHOGENESIS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Rostov-on-Don Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics

External genital endometriosis (EGE) is characterized by good-quality growth of a fabric, on morphological and functional properties similar with the endometrium. It concerns one of extended gynecologic diseases of reproductive age of 7-15 %, at infertility frequency makes it from 25 to 40 %, at chronic pelvic pains of 40-70 %. The special role in development of EGE belongs to the processes occurring in peritoneal fluid which is characterized by the high contents of cytokines and the growth factors, in particular a transforming factor growth - beta (TGF-β). TGF-β shows different biological properties and plays a key role in migration, proliferation and differentiation of cells. Melatonin (MT) -is the pineal gland hormone, for the first time it was found in 1958. MT is a component of antioxidant defense system of an organism, due to its free radical scavenging ability and to its capacity to stimulate several antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase, etc. From literature it is known that the oxidative stress underlies many molecular and genetic violations, including EGE.

Key words: endometriosis, melatonin, oxidative stress, transforming factor growth – beta.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Располагающийся вне полости матки эндометриоидный очаг характеризуется гистологически нормальным эпителием, железами и стромой, содержит те же рецепторы к стероидным гормонам и может «отвечать» на гормональные изменения, обусловленные циклическими колебаниями активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [1]. Однако эндометриоидные гетеротопии только подобны ткани эндометрия здоровых женщин. Характерные для них молекулярно-генетические дефекты способствуют инфильтративному росту с проникновением в окружающие ткани и их последующей деструкцией, а отсутствие вокруг очага соединительнотканной капсулы и тенденция к метастазированию сближают это заболевание с опухолевым процессом. Обнаружено, что средний уровень эстроген- и прогестерон-связывающих рецепторов в гетеротопиях различной локализации практически не различается у леченых и нелеченых больных эндометриозом, а зависит, главным образом, от локализации патологического очага. Уровень рецепции исследованных тканей показал снижение рецепторной активности по мере удаления эндометриоидного очага от матки [2].

Эндометриоз относится к числу достаточно распространенных заболеваний. Среди женщин репродуктивного возраста встречается в 7-15% случаев, в случае бесплодия – в 25-40%, а при хронических тазовых болях – в 40-70% [3,4]. Истинную частоту генитальных эндометриозов оценить крайне трудно [5,6,7]. Большой риск развития ГЭ отмечен у женщин с ранним менархе, нерегулярным менструальным циклом и запоздалым наступлением первой беременности [8,9].

Согласно современным представлениям о природе эндометриоза, это заболевание следует считать патологическим процессом с хроническим, рецидивирующим течением, вызванным воспалительным процессом [10].

Существует три морфофункциональных формы НГЭ: эндометриоидные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз), кисты яичников, выстланные слизистой эндометрия (эндометриомы), и солидные образования сложной структуры, включающие наряду с эндометриоидной тканью жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриоидные узлы) [11, 12].

В соответствии с современной концепцией о природе генитального эндометриоза, в патогенезе заболевания рассматривается участие разнообразных факторов: наследственность, феномен ретроградной менструации, целомическая метаплазия, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, роль избыточной экспрессии энзима ароматазы и развитие в связи с этим феномена локальной гипергормонемии, ауто – и паракринные влияния (факторы роста), оксидативный стресс, ятрогенные влияния, воздействие токсикантов внешней среды.

Особая роль в развитии НГЭ принадлежит процессам, происходящим в перитонеальной полости и приводящим к развитию или регрессу эндометриоидного очага. Известно, что количество перитонеальной жидкости (ПЖ) у женщин с эндометриоидной болезнью значительно увеличено [13]. Считается, что повышение объема перитонеальной жидкости при эндометриозе объясняется действием свободных радикалов на липидную оболочку мембран клеток мезотелия, вследствие чего мелкие молекулы (вода, электролиты) свободно проходят в брюшную полость [14].

Перитонеальная жидкость является не только физиологическим окружением внутренних половых органов, но и средой, где происходит окончательное созревание ооцита, она играет роль своеобразного динамического депо половых гормонов. В норме объем перитонеальной жидкости составляет в первую фазу менструального цикла 7 – 8 мл, во вторую фазу – 13 – 18 мл. Установлено, что при генитальном эндометриозе повышается объем ПЖ до 30 мл, количество клеток до 18-20 млн в 1 мл [15]. У этих больных перитонеальная жидкость характеризуется высоким содержанием активированных макрофагов, которые способствуют развитию эндометриоза и продуцируемых ими цитокинов: ФНО - α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, а также высоким содержанием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста фибробластов (ФРФ), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) [16,17], стимулирующих ангиогенез. По мнению Seli E. et al. [16], концентрация фактора роста фибробластов при НГЭ не отличается от аналогичных показателей у здоровых женщин. При этом TGF-β, обнаруженный в высоких концентрациях в ПЖ больных НГЭ [16,18], обладает противовоспалительными свойствами и способен ингибировать синтез ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО-α и других цитокинов, угнетать пролиферацию эндотелиальных клеток.

Факторы роста (ФР) - биологически активные соединения, стимулирующие или ингибирующие деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки [19]. Источником большинства ростовых факторов и цитокинов являются эпителиальные клетки, макрофаги, лимфоциты.

Одним из значимых в патогенезе НГЭ является трансформирующий фактор роста (TGF-β), который проявляет абсолютно разные биологические свойства и играет ключевую роль в миграции, пролиферации и дифференцировке мезенхимальных клеток в процессе эмбриогенеза, восстановлении и регенерации тканей у взрослых. Белки семейства TGF-β могут стимулировать пролиферацию некоторых фибробластических клеток, блокировать рост эпителиальных, эндотелиальных клеток и предшественников гемопоэза, и, кроме того, стимулировать или ингибировать развитие определенных клеточных типов нейронального или мезенхимального происхождения [18]. Трансформирующая активность данного полипептида (TGF-β) выражается, прежде всего, ингибированием роста большинства типов клеток и контролируется эстрадиолом.

В то же время известно, что мелатонин (МТ) блокирует действие эстрадиола, обусловленную им

стимуляцию факторов роста и, тем самым, пролиферацию клеток, кроме того, он усиливает экспрессию «запрещающих» факторов роста (а именно TGF-β) в среде, где культивировались MCF-7 клетки рака молочной железы [20]. В этой связи изучение особенностей функционирования этих белков представляет особенный интерес, поскольку использование подобного свойства может найти применение для ингибирования роста эндометриоидных гетеротопий.

Мелатонин (МТ) – гормон, являющийся основным регулятором биологических ритмов, впервые обнаруженный в 1958 г. в пинеальной железе (эпифизе) [21]. Он представляет собой 5 – метокси – N – ацетилированный дериват серотонина (N – ацетил – 5 – метокситриптамин), а ключевым ферментом его синтеза являются N - ацетилтрансфераза (НАТ) и гидроксииндол – О – метилтрансфераза (ГИОМТ). Мелатонин относят к ключевым регуляторам биологических ритмов [22], а также он участвует в обеспечении многих жизненно важных физиологических процессов, таких как созревание и развитие половых органов, пигментный обмен, метаболизм свободных радикалов, иммунный ответ, регуляция настроения и сна, пролиферация и дифференцировка клеток.

Одним из наиболее важных биологических свойств МТ является его способность контролировать клеточное деление, подавление клеточной пролиферации и антиопухолевое действие по отношению ко многим экспериментальным опухолям [20, 23]. Антиопухолевые эффекты МТ, по мнению исследователей, могут включать его влияние на синтез и секрецию гипофизарных и половых гормонов, вовлеченных в рост опухолей, модуляцию им иммунного ответа на наличие опухолевых клеток, действие как эндогенного антиоксиданта и его прямые цитотоксические эффекты на опухолевые клетки [24].

Антиоксидантной функции МТ придается в настоящее время ведущее значение, широко изучается его роль в организме человека и животных. Это обусловлено тем, что в последние годы получены убедительные результаты, свидетельствующие о том, что МТ является самым активным соединением в нейтрализации свободных радикалов [25]. В последние годы появились сообщения о локализации МТ не только в цитоплазме, но так же и в ядрах клеток. Установлено, что МТ предохраняет макромолекулы (белки, жиры, ядерную и митохондриальную ДНК) от оксидативного повреждения во всех субклеточных структурах [26, 27].

В большом количестве работ доказано, что МТ обладает антигонадотропным действием [25, 28]. Антиопухолевые эффекты МТ, по мнению исследователей, могут включать его влияние на синтез и секрецию гипофизарных и половых гормонов, вовлеченных в рост опухолей, модуляцию им иммунного ответа на наличие опухолевых клеток, действие как эндогенного антиоксиданта и его прямые цитотоксические эффекты на опухолевые клетки [24, 29].

Свободные радикалы являются нормальными продуктами аэробного метаболизма в клетках и обнаруживаются во многих тканях и органах, хорошо известна их роль в патогенезе многих заболеваний, в частности эндометриоза [30]. Окислительный стресс, сопровождаясь выбросом провоспалительных факторов, приводит к ограниченной воспалительной реакции, в результате чего повышается концентрация цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций [31,32].

Исследования R.J.Reiter (1993-2007 гг.) показали антиоксидантный прямой эффект амфифильного мелатонина за счёт водорода аминогруппы и ароматического ядра, более сильный, чем токоферол и глутатион, а также косвенный, путём активации экспрессии генов антиоксидантных ферментов глюкозо – 6 – фосфатдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, и подавления экспрессии генов прооксидантных ферментов – липоксигеназы и NO-синтазы. По данным некоторых авторов общий антиоксидантный потенциал плазмы находится в прямой зависимости от физиологических концентраций мелатонина крови [27].

Известно, что окислительный стресс представляет собой нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты. Данные литературы свидетельствуют о том, что результатом клеточного ответа на окислительный стресс могут являться молекулярные и генетические нарушения, которые также лежат в основе НГЭ [32, 33, 34]. Понятие «окислительный стресс» впервые введено Sies в 1991 г. и определятся как нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и системой их обезвреживания. Это состояние, при котором активные кислородные метаболиты (АКМ) оказывают токсическое действие вследствие их повышенного образования или в результате нарушений механизмов антиоксидантной защиты [31, 35].

В настоящее время интерес ученых вызывает супероксиддисмутаза (СОД) - фермент, катализирующий реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов с образованием пероксида водорода и триплетного кислорода. СОД принадлежит к наиболее интенсивно изучаемым белкам, так как она является ключевым ферментом, непосредственно обеспечивающим обрыв цепей кислородзависимых свободнорадикальных реакций в клетках аэробных организмов [36].

Синергистом СОД в клетке является фермент каталаза – относящийся к классу оксидоредуктаз, катализирует гетеролитическое расщепление О-О – связи в Н2О2, тем самым разлагает перекись водорода на воду и кислород [37].

Наряду с вышеуказанными факторами развития оксидантного стресса доказана важная роль NO-связывающей способности белков крови в формировании окислительного стресса, способствующего на локальном и системном уровнях развитию эндометриоза [30].

О важности участия свободных радикалов, в том числе NO-, в патогенезе различных нарушений репродуктивной функции при генитальном эндометриозе, сообщают ряд исследователей [30, 38, 39, 40]. Основной путь получения оксида азота в организме представлен процессом его образования

внутри клеток из аминокислоты L-аргинина при участии кислорода. Реакция протекает под воздействием фермента синтазы оксида азота (NOS) [41]. При низких концентрациях в плазме крови L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию [42].

Одним из основных факторов, способствующих развитию эндометриоза, является абсолютная или относительная гиперэстрогения [43], особенно на фоне измененной рецепторной функции эндометрия. Некоторые авторы полагают, что для развития этой патологии более важным является не абсолютное повышение уровня гонадотропинов или стероидных гормонов, а нарушение закономерностей, лежащих в основе деятельности системы гипоталамус - гипофиз – яичники как единого комплекса. Проведенные Л.В. Адамян и В.И. Кулаковым исследования состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у больных генитальным эндометриозом показали увеличение базальной секреции с дополнительными выбросами ЛГ и ФСГ в кровоток, величина которых в ряде индивидуальных циклов превышала овуляторный пик [44]. У больных с НГЭ в середине каждой фазы менструального цикла существенных различий в содержании эстрадиола и прогестерона в периферической крови по срвнению со здоровыми женщинами не было выявлено.

Гормоны являются одними из регуляторов апоптоза, действующими на уровне целостного организма. Действие гормонов на клеточном и молекулярном уровне опосредовано цитокинами, интерлейкинами, ростовыми факторами, генами и специфическими онкопротеинами. Кроме того, ингибиторами апоптоза являются также повышенные концентрации гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), их неупорядоченная секреция, накопление факторов соматической мутации клеток, старение организма, нарушение процессов метаболизма (оксидантный стресс) [45]. Реализация функции гормонов на клеточном уровне осуществляется через вовлечение множества полипептидных ростовых факторов.

В результате проведенных И.С.Сидоровой с соавт., Л.В. Адамян и соавт исследований было установлено, что в гетеротопических очагах эндометриоза и гиперплазированном эндометрии имеют место низкий апоптоз и высокая пролиферативная активность клеток [46]. При этом снижается зависимость от гормональных воздействий, так как клетки переходят на ауто- и паракринный механизм регуляции.

Таким образом, в литературе отсутствует единое мнение о том, какие именно нарушения в системе гипоталамус – гипофиз – яичники и в общем гормональном гомеостазе, являются специфичными для генитального эндометриоза. Также отсутствуют сведения о роли мелатонина в формировании НГЭ и его участии в развитии определенных стадий заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марченко Л.А, Ильина Л.М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) // Проблемы репродукции (сборник статей по эндометриозу) 2011; 20-25.
2. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз. Диагностика и лечение. М: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – С. 13-14.
3. Mcleod B.S., Retzolff M.G. Epidimiologi of endometriosis: an assessment of risk factors //Clin. Obstet. Gynecol.2010; 53:39-396.
4. Fauconnier A., Charpon C., Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications// Hum. Reprod. Update 2005; 11:595-606.
5. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии // Вопросы гинекологи и, акушерства и перинатологии, 2006, т.5, №1, с.82 – 87.
6. Айламазян Э.К., ПотинВ.В., Тарасова М.АГенитальный эндометриоз // Гинекология от пубертата до постменопаузы. М: МЕДпресс-информ 2007; 284 – 302.
7. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза// Акуш. и гинекол. 2007; 5: с.67 – 73.
8. Савицкий Г.А., Горбушин С.М Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследование) // Ст-Петербург 2002; 171 с.
9. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы // М.: Медицина, 2006. – 416с.
10. Grammatikakis I., Evangelinakis N. Prevalence of severe pelvic inflammatory disease and endometriotic ovarian cysts: a 7-year retrospective study // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2009; 36 (4): 235 -6.
11. Nap A.W., Groothuis P.G., Demir A.Y et al. Pathogenesis of endometriosis // Best Pract. Res.Clin. Obstet. Gynaecol. 2004; 18:233-244.
12. Garry R. The endometriosis syndromes: a clinical classification in the presence of etiological confusion and therapeutic anarchy // Hum Reprod. 2004;19:760-768.
13. Velasco I., Acien P., A. Camposetal, Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression //J. Reprod. Immunol. 2010; 84(2): 199 – 205.
14. Wang Y., Sharma R.K, T. Falcone et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility // Fertil. Steril. 1997; 68: 826-830.
15. Сонова М.М., ДиденкоЛ.Ф., АнтоноваС.А. и др. Участие макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза // Проблемы Репродукции, спец.выпуск, V международный конгресс по репродуктивной медицине, 2011, с. 152 - 153.
16. Seli E., Berkkanoglu M., Arici A. Pathogenesis of endometriosis //Obstet. Gynecol. Clin. Notth Am 2003; 30: 1: 41-61.
17. Charles O.A., Omwandho L., Konrad G., et al. Role of TGF-βs in normal human endometrium and endometriosis // Human Reprod. 2010: 25:1: 101-109.
18. Анциферова Ю.С., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В. и др. Регуляция экспрессии FASи FASL молекул эндометриальными стромальными клетками при эндометриозе //Медицинская иммунология 2004; 6: 3-5: 373.
19. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в

функционировании репродуктивной системы // Пробл. Репрод. №2, 1996, с.8 – 12.
20. Mao L., Yuan L., Slakey L., et al. Inhibition of Breast Cancer Cell Invasion by Melatonin // Breast Cancer Res 2010; 12 (6): 24-29.
21. Lerner A., Case J., Takahashi J. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // J. Amer. Chem. Soc. 1958; 81:6084-686.
22. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии СПб.: ДЕАН, 2005. – С. 142.
23. Charman W.N. Age, lens transmittance, and possible effects of light on melatonin suppression // Ophthalmic. Phisiol Opt. 2003; 23: 2: 181-187.
24. CallaghanB.D. Does the pineal gland have a role in the psychological mechanisms involved in the progression of cancer? // Med Hypotheses 2002; 59:3:302-311.
25. Reiter R.J., Tan D.X., Mayo J.C., et al. Melatonin, longevity and health in the aged assessment // Free Radic Res 2002; 36: 12: 1323-1329.
26. Guney M., Oral B., Rarahan N., et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometiosis treated with melatonin //Fertil. Steril. 2008; 89 (4): 934-942.
27. Allbaran M.T., Lopez-Burillo S., Pablos M.I., et al. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity // J Pineal Res. 2001;30 (4): 227-233.
28. Pierpaoli W., Regelson W. Pineal control of aging: effects of melatonin and pineal grafting on aging mice // Proc. Natl. Acad. Dci. 1994; 91:787-791.
29. Anisimov V.N. The light-dark regimen and cancer development // Neuroendocrinolog. Lett. 2002; 23: 2: 28-36.
30. Kao S.H., HuangH.C., HsiehR.H. et al. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutation with endometriosis // Ann New York Acad Sci 2005; 1042: pp. 186 – 194.
31. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сонова М.Е. и др. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз // Проблемы репродукции. 2008; 4:6-9.
32. Jackson L.W., Schisterman E.F., Dey-Rao et al. Oxidative stress and endometriosis // Hum Reprod. 2005; 20:7:2014-2020.
33. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. – С. 556.
34. Langendonct A., Casanas-Roux F., Donnes J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis // Fertil. Steril. 2002; 77:7: 861-870.
35. Коган А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Модулирующая роль СО2 в действии активных форм кислорода. М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2006. –С. 224.
36. Hough M.A., Strange R.W., Hasnain S.S. Conformational variability of the Cu site in one subunit of bovine Cu, Zn superoxide dismutase:the importance of mobility in Glu 119-Leu 142 loor for catalytic function // J. Mol. Biol. 2000; 204 (2): 231-241.
37. Артюхов В.Г., Башарина О.В., Вашанова Г.А. и др. Олигомерные белки: структурно-функциональные модификации и роль субъединичных контактов. 1997; 264.
38. Dong M.,Shi Y., Cheng Q., et al. Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis // J Rep Med 2001; 46: 887 – 891.
39. Polak G. et al. Total antioxidant status of peritoneal fluid in infertile women // Eur J Obstetrics Gynecol Rep Biol 2001; 94: pp. 261 – 263.
40. Osborn B.H, Haney A.F., Misukonis M.A., et al. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility // Fertil. Steril. 2002; 77: 46 – 51.
41. Wu G., Morris S. M. Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond // Biochem. J. 1998; 336 (pt1): 1: 17.
42. Yi J.,Horky L.L., Friedlich A.L. et al.L-Arginine and Alzheimer`s disease // J. Clin. Exp. Pathol., 2009, 3: 211 – 238.
43. Louis G.M. Buck, Weiner J.M., Whitcomb B.W. et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis // Hum Reprod. 2004, Vol.20, No.1.P.2 – 285.
44. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы // М: Медицина 1998; 430 с.
45. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. Триада – М.: Тверь: Российская медицинская академия последипломного образования, 2002; 294.
46. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) Миома матки. М: МИА 2002: с.5-66.