

печень и снижением ее адаптивных возможностей. Сохранялся эндотоксикоз в организме больных.

Заключение. Таким образом, у больных ДМК снижена белоксинтетическая и усилена ферментативная функция печени, а также повышен уровень эндогенной интоксикации. В динамике лечения прогестероном снижение белоксинтетической функции печени усугубляется и нарастает эндогенная интоксикация. Утрожестан у больных ДМК преимущественно усиливает гиперферментемию. Следовательно, при составлении плана лечения больных с ДМК необходимо их дополнительное лабораторное

обследование с определением протеинограммы и уровня ферментативной активности печени.

Библиографический список

1. Анашкина Г.А., Торганова И.Г., Сперанская Н.В. Гормональная регуляция менструального цикла // Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы. М., 1986. С. 28-37.
2. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: Ириус, 1994. 226 с.
3. Фаломеев В.Ф. Фотокolorиметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений // Лаб. дело. 1981. № 1. С. 33.

УДК 618.11-006-02-036

Обзор

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

К.Г. Серебренникова – ФГПОВ ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. Сеченова, профессор кафедры семейной медицины с курсом экстрагенитальной патологии в акушерстве и гинекологии, доктор медицинских наук; **Е.П. Кузнецова** – ФПК и ПП ГОУ ВПО Ижевская ГМА, доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук.

MODERN VIEWS ON AETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF TUMOR GROWTHS AND BENIGN OVARIAN TUMORS

K.G. Serebrennikova – Moscow State Medical Academy n.a. I.M. Sechenov, Department of Family Medicine with the Course of Extragenital Pathology, Professor, Doctor of Medical Science; **E.P. Kuznetsova** – Izhevsk State Medical Academy, Department of Obstetrics and Gynaecology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления – 16.07.2010 г.

Дата принятия в печать – 16.09.2010 г.

Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П. Современные представления об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 552–558.

Представлены современные данные об этиологии и патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичника как системных заболеваний организма, возникающих на клеточном уровне и предполагающих наличие полиморфных обменно-метаболических, эндокринных и иммунных нарушений.

Ключевые слова: этиология, патогенез, доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников.

Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.P. Modern views on aetiology and pathogenesis of tumor growths and benign ovarian tumors // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010. Vol. 6, № 3. P. 552–558.

The article represents modern data of aetiology and pathogenesis of tumor growths and benign ovarian tumors as systemic diseases of organism. These diseases appear on the cellular level and involve the presence of polymorphous metabolic, endocrine and immune disorders. Exogenous and endogenous risk factors of ovarian carcinomas are considered.

Key words: aetiology, pathogenesis, benign tumors, ovarian tumorous growths.

В современных условиях жизни основные показатели здоровья населения, в том числе женщин фертильного возраста, зависят от нескольких важных моментов, в их числе социальные условия жизни, медико-организационные факторы, состояние демографической ситуации в стране [1]. Наряду со сложившейся моделью суженного воспроизводства, характеризующейся резким падением коэффициента рождаемости и снижением доли повторных рождений, прослеживается и обратная сторона проблемы – увеличение числа супружеских пар, страдающих infertility. Одной из причин высокой частоты бесплодия является рост заболеваемости репродуктивной системы женщины. В структуре гинекологической заболеваемости особое место занимают доброкачественные опухоли женских половых органов. Среди всех опухолей женских половых органов опухоли яичников занимают второе место (6-8%). Доброкачественные формы встречаются в 75-80% всех истинных опухолей яичников, из них 34% – это опухолевидные процессы [2]. Среди кистозных обра-

зований яичников ретенционные кисты составляют 70,9% [3-5].

Несмотря на достаточно подробную изученность новообразований яичников, причины происхождения доброкачественных опухолей и кист яичников, а следовательно, и вопросы ранней диагностики и профилактики наиболее распространенных новообразований яичников остаются открытыми [6].

Все факторы риска, которые могут повлиять на формирование нарушений в репродуктивной сфере женщины или вызвать развитие опухолей и опухолевидных образований яичников, можно разделить на две большие группы: медицинские и социальные [7]. Изучению медицинских факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщин, посвящено не одно исследование. Среди медицинских факторов особое значение имеют: раннее менархе, поздняя менопауза, нарушение менструальной функции [4, 5]; нарушение репродуктивной функции, бесплодие [5, 8]; высококалорийная диета с большим содержанием насыщенных жирных кислот; генетическая предрасположенность [9- 11]; дисбиоз флоры влагалища, хронический персистирующий воспалительный процесс гениталий, наличие двух и более возбудителей заболеваний, передающихся половым путем [2, 8,

Ответственный автор – Кузнецова Елена Петровна.
Тел.: 89128552198; (3412)661466.
E-mail: doctorfamily@mail.ru

10-12]; оперативные вмешательства в анамнезе, в том числе аппендэктомия и диагностическая лапароскопия, спаечный процесс в малом тазу [2, 5, 8, 9, 13]; гормональный дисбаланс с формированием различных нарушений менструального цикла [9, 10, 11, 12]; отсутствие опыта использования гормональных контрацептивов [2, 5, 8, 9, 12, 13] искусственные аборты в анамнезе [2, 5, 8-13].

По всей видимости, в настоящее время новообразования яичников рассматриваются как системное заболевание организма, возникающее на клеточном уровне и предполагающего наличие полиморфных обменно-метаболических, эндокринных и иммунных нарушений [9, 12, 14, 15]. Согласно научным представлениям, одной из теорий развития опухолей яичников является «**овуляторная гипотеза**», подтверждающая влияние гормональных факторов на риск развития опухолей яичников [16]. Согласно этой теории риск развития опухоли яичника находится в прямой зависимости от числа овуляторных циклов на протяжении всей жизни женщины. Подтверждением этой теории является факт более частого возникновения опухолей в единственной оставшейся после односторонней аднексэктомии гонаде [11]. Полагают, что эпителиальные опухоли возникают из инклюзионных кист покровного эпителия, возникших в местах частых овуляций. Однако роль стимуляторов овуляции в этой связи не доказана окончательно [16, 17].

Одной из причин опухолей репродуктивной системы женщины является **нарушение сложного механизма нейроэндокринных регуляций** [2, 9]. Механизм возникновения опухоли можно представить следующим образом: первичное ослабление функции яичников и снижение овариальных эстрогенов приводит к компенсаторному повышению уровня гонадотропинов, в первую очередь ФСГ. Высокий уровень гонадотропинов может обладать стимулирующим эффектом на пролиферирующий эпителий. Возникает диффузная, а затем очаговая гиперплазия и пролиферация клеточных элементов, которая может закончиться образованием опухоли. У больных с гормонопродуцирующими опухолями имеет место нарушение менструального цикла или преждевременная менопауза, т.е. нарушение секреции гонадотропинов. В результате возникают гормонально-активные гранулезоклеточные и текаклеточные опухоли, андробластомы [18], причем выраженность гормональных изменений напрямую зависит от длительности заболевания [10]. Подтверждением данной теории является тот факт, что возрастное повышение концентрации гонадотропинов в крови сочетается с увеличением заболеваемости опухолевидными образованиями яичников, а длительное применение контрацептивных стероидов, снижающих секрецию гонадотропинов, сопровождается уменьшением частоты опухолей яичников в 2-3 раза. Так, при рецидиве кисты яичника отмечается повышение концентрации ФСГ в аспирате кист, что указывает на роль эндогенной гормональной стимуляции в патогенезе рецидива кист и, соответственно, необходимости назначения КОК [5]. При исследовании ЛГ у большинства обследованных больных отмечено значительное угнетение циклической секреции этого гормона в перивуляторном периоде.

На фоне нарушений секреции гонадотропных гормонов выявлены отклонения отношения эстрадиол/прогестерон в динамике менструального цикла [9, 19, 20]. Косвенным свидетельством повышения концентрации эстрогенов в динамике менструального цикла

служит высокая частота сочетания опухолей яичников с гиперпластическими процессами в эндометрии, молочных железах, матке. Так, по данным литературы, частота гиперплазии эндометрия составляет 25-89%, их сочетания с опухолями молочной железы – 20-50%, с миомой матки – 23-53% [13].

В последние годы изучение функционального состояния репродуктивной системы у больных с доброкачественными опухолями яичников показало, что в одних случаях возникновение нарушений репродуктивной функции связано с особенностями морфологической структуры новообразования и особенно четко проявляется при развитии опухоли, обладающей гормональной активностью, а в других случаях является результатом нарушения механизма нейроэндокринной регуляции в системе [12, 16]. Существующая на сегодняшний день возможность определения широкого спектра гормонов в различных биологических жидкостях позволяет составить представления об особенностях их продукции при различных патологических состояниях репродуктивной системы женщины и разработать патогенетические обоснованные принципы терапии и профилактики, в том числе и гормональной. Доброкачественные новообразования яичников, за исключением гормонопродуцирующих и СПКЯ, как правило, не характеризуются явными гормональными изменениями. Более скрупулезные и динамические исследования, проведенные рядом авторов, свидетельствуют об активизации гипоталамо-гипофизарной системы и относительной роли гиперэстрогении при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичника [3, 9, 12, 16, 21].

Большое число научных исследований посвящено изучению гормонального гомеостаза при эндометриозных кистах яичника [19, 22-24]. Разбалансированность эндокринной системы при эндометриозе проявляется нарушениями ритмов выработки гонадотропных гормонов и соотношений между гонадотропинами и половыми гормонами. Наблюдается отсутствие овуляторных пиков ФСГ и ЛГ при высоком базальном уровне в обе фазы менструального цикла с появлением дополнительных выбросов ЛГ и ФСГ, превышающих по величине овуляторный пик. Кроме того, имеет место изменение соотношения между прогестероном и эстрадиолом с обратной динамикой прогестерон-эстрадиолового коэффициента [23]. Возможно, что увеличение концентрации ЛГ в фолликулиновую фазу цикла приводит к нарушению фолликулогенеза, вследствие чего отсутствует адекватная секреция стероидных гормонов в яичнике. Это, в свою очередь, может создать неблагоприятные условия для созревания яйцеклетки и тем самым явиться причиной бесплодия [14]. Также установлено, что изменения метаболизма половых стероидов у больных с НГЭ 2-4-й стадии играют существенную роль в нарушениях параметров эндотелиальной системы [22]. Кроме того, наиболее значительные отклонения от нормы отмечены у больных эндометриозом в уровнях кортизола, пролактина и тиреоидных гормонов, что может быть связано с реализацией стресс-реакции. После удаления яичников концентрация половых гормонов у больных эндометриозом существенно не снижается, что свидетельствует о внегонадном синтезе их и об усилении функциональной активности эндокринной системы, в частности надпочечников [9].

Следовательно, у больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яич-

ников имеются нарушения взаимосвязей в системе «гипоталамус – гипофиз» и изменения деятельности яичников, наступающие по закону обратной связи, что создает благоприятный фон для дальнейшего развития заболевания. Таким образом, данные, представленные в научной литературе, позволяют сделать вывод о том, что в патогенезе опухолевидных образований и доброкачественных опухолей яичников важную роль играют **нарушения секреции гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов яичников** [9, 12, 16, 18, 25].

По разнообразию возникающих в нём опухолей яичник занимает одно из первых мест среди других локализаций в организме человека. Распространено деление возможных источников происхождения опухолей на три группы: нормальные компоненты, эмбриональные остатки, постнатальные разрастания и гетеротопии [11]. Широко распространена теория развития эпителиальных опухолей яичника **из покровного эпителия**, который погружается в корковый слой, образуя сосочковые и железистые структуры. Одной из вероятных причин возникновения опухолей из тканей, не свойственных для яичника, является теория **эмбриональных зачатков**. Предполагают, что опухоли полового тяжа и герминогенные опухоли могут развиваться вследствие эмбриональных нарушений на фоне гипергонадотропинемии, что объясняет возрастные пики заболеваемости опухолями яичников в периоде полового созревания и перименопаузе [14]. Подтверждением нарушения эмбриогенеза мочеполовой системы является редкая локализация эндометриоза с формированием кист большой железы преддверия влагалища [26].

В отношении параовариальных образований яичников гистогенез этих кист одними авторами рассматривался с позиции «теории дисэмбриогенеза», другими объяснялся высоким потенциалом целомиического эпителия к дифференцировке. По мнению третьих, ведущая роль в патогенезе параовариальных кист отводится воспалительному процессу, лежащему в основе метаплазии мезотелия во время имплантации последнего («имплантационная теория»). В настоящее время реальным источником происхождения параовариальных кист считают рудиментарные остатки эмбриональных ходов и целомиический эпителий [4].

Некоторые клиницисты полагают, что причиной появления ретенционных образований могут служить **перенесенные в прошлом чревосечения** по поводу различных гинекологических заболеваний (миомы матки, tuboовариальных образований воспалительного характера, внематочной беременности с сохранением яичника). Возникающие при этом анатомические соотношения, спаечный процесс вызывают нарушения трофики и микроциркуляции яичников, что, в свою очередь, приводит к возникновению кист [27, 28]. Подтверждением этого является тот факт, что трубно-перитонеальный фактор бесплодия сочетается с опухолями матки и яичников в 40% случаев [5]. Кроме того, считается, что риск возникновения опухолевидных образований яичников возрастает по мере увеличения числа перенесенных **инфекций, передающихся половым путем, воспалительных заболеваний придатков матки, экстрагенитальных заболеваний**. По некоторым данным, деструктивные изменения в опухолях и кистах яичников, апоплексия яичника являются результатом инфекционного поражения маточных труб, яичников. При этом очень высок удельный вес внутриклеточной

специфической инфекции [4, 29, 30]. По данным ряда эпидемиологических исследований, выявляемость хламидиоза среди женщин достигает 40%, 15% сексуально активных женщин инфицированы микоплазмами, а от 45 до 75% пациенток – уреоплазмами. Именно с этими микроорганизмами связана этиология ретенционных образований яичников, доказательством чего является появление специфических антител к указанным возбудителям [5]. Воспалительный процесс приводит к усилению экспрессии в яичниках провоспалительных цитокинов. Повышенная концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к подавлению интенсивности апоптоза и, соответственно, к отсутствию регрессии фолликула после овуляции [5]. По-видимому, в настоящее время, с учетом полученных данных, подтверждающих высокий уровень провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости и сыворотке крови, нельзя не учитывать этот этиологический фактор в патогенезе развития эндометриоза яичников [2, 17].

В патогенезе опухолей яичников в настоящее время важную роль отводят «оксидативному стрессу», наиболее ранними маркерами которого являются карбонильные группы белков. У пациенток с нормальным строением яичников уровень карбонильных групп белков в смыве из полости матки составлял 0-1,9, при доброкачественных опухолях яичников – 2,0-3,5, при злокачественных – 3,6-4,9 нмоль/мг белка [31].

В настоящее время в мировой науке прослеживается тенденция к идентификации **генетических** и иммунологических детерминант различных заболеваний, в том числе и гинекологических [32]. Обнаружено, что у больных раком яичников – в 40%, а при доброкачественных опухолях яичников – в 20% выявлены мутации в промоторной области антионкогена PTEN [33]. Отягощенная наследственность в большей степени проявляется при дополнительных неблагоприятных воздействиях внешней среды (высокий инфекционный индекс, частые стрессовые ситуации, сопутствующие соматические заболевания), что снижает устойчивость генома [34]. Так, по данным мировой литературы, наследственными формами рака яичника страдают 5-10% больных [32]. Есть литературные данные, что существует наследование по рецессивному типу конституциональных и эндокринно-метаболических особенностей, характерных для рака яичников. Семейный анамнез указывает на ассоциацию рака яичников с карциномой эндометрия и молочной железы по материнской линии, а по отцовской линии наибольшую опасность представляет рак толстой кишки [17]. У 11,4% пациенток с разрывом / перекрутом ножки кисты яичника были указания на наличие у ближайших родственников злокачественных новообразований яичников [29]. Интересными представляются исследования, в ходе которых определенная структура гена, контролирующего синтез интегриновых рецепторов, в 100% случаев была обнаружена у пациенток с миомой матки и аденомиозом, а также эндометриодными кистами яичников [15]. Известно множество факторов риска, изученных отдельно в отношении рака молочной железы, эндометрия, яичников, шейки матки и вульвы [32].

За последние 30-40 лет, благодаря исключительным успехам в области фундаментальной иммунологии, получено множество данных, свидетельствующих об участии **иммунных механизмов в генезе опухолевого роста** [9, 31, 14, 20]. Причина столь

высокого интереса к данной проблеме заключается в следующем. Поскольку обеспечивается иммунной системой, представляется весьма очевидным, что в основе патогенеза любых новообразований у человека лежит дисбаланс между образованием новых клеток в организме и своевременной элиминацией из организма человека измененных клеток, в том числе и аутологичных [35]. Следовательно, в основе любой доброкачественной опухоли или кисты яичника должны лежать иммунные нарушения. Прежде всего, иммунная система реагирует на появление опухолевой ткани и развивает нормальный иммунный ответ, формируя антибластомные иммунные факторы [36], к которым относятся: клеточные – Т-лимфоциты киллеры, ЕК и К-клетки, активированные макрофаги; гуморальные – специфические антитела, IL-1, IL-2, фактор некроза опухоли, интерфероны. Однако развивающаяся опухоль постоянно ускользает от иммунного надзора, чему способствуют факторы иммунорезистентности опухоли. Некоторые из них – это экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам, приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к фактору некроза опухоли, появление на мембране FasL, продукция опухолевыми клетками IL-6, IL-10, ФНО [5, 36, 37]. Доказано, что развитие кист яичников происходит на фоне потери Fas-зависимого апоптоза при регрессии фолликула, о чем свидетельствует уменьшение экспрессии sFas в пунктатах кист по сравнению с фолликулярной жидкостью [29]. Более того, на определенном этапе развития опухоли иммунная система хозяина начинает выделять пробластомные факторы, которые подавляют иммунитет и способствуют усилению роста опухоли. Иммунитет могут подавлять супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами, блокирующие антитела, циркулирующие иммунные комплексы, простагландины ПГЕ₂, IL-10, а также β-трансформирующий фактор роста (TGFβ), который подавляет продукцию цитокинов, (IL-12), созревание Т-киллеров, экспрессию рецепторов к цитокинам [34]. Среди протобластомных факторов, усиливающих рост опухоли – фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами, IL-2, IL-6, g-интерфероны, фактор роста сосудистого эндотелия [2, 38].

Анализ фенотипического состава клеток периферической крови у пациенток с доброкачественными образованиями яичников и выраженной сочетанной патологией в малом тазу выявил перераспределение субпопуляционного состава Т-клеток за счет снижения количества лимфоцитов CD4, при отсутствии различий в процентном содержании Т-лимфоцитов (CD3); увеличение содержания иммуноглобулина IgA и IgM, что свидетельствует о динамичности патологических процессов, связанных с пролиферацией и дифференцировкой клеток, вовлеченных в новообразование [2, 10, 12, 14, 15, 30, 31, 39]. У больных же бесплодием, перенесших операции по поводу опухолеподобных поражений яичников установлено снижение иммуноглобулинов всех классов [40]. Из чего можно сделать предположение, что угнетение Т-клеточного звена иммунитета может привести к накоплению опухолевых клеток и препятствовать их своевременной элиминации, а высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов обусловлен недостаточностью гуморальных факторов иммунитета, что свидетельствует о выраженности иммунологических перестроек.

В последние годы проводится большое количество исследований, посвященных изучению факторов роста и цитокинов [23, 41]. Под этим термином объединяются ростовые факторы, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток крови, в том числе и клеток иммунной системы [36]. Сравнительный анализ содержания IL-6 (провосполительный цитокин) в сыворотке крови больных доброкачественными и злокачественными опухолями яичников выявил достоверно высокий средний уровень IL-6 у больных **злокачественными новообразованиями яичников** по сравнению с концентрациями данного цитокина у больных **доброкачественными новообразованиями яичников** ($p < 0,005$). С учетом гистологического диагноза самые высокие показатели IL-6 наблюдались у больных раком яичников ($11,2 \pm 3,7$ нг/мл) и у больных пограничными опухолями яичников ($8,9 \pm 3,2$ нг/мл). В постменопаузе у больных злокачественными новообразованиями яичников концентрация IL-6 в 4,5 раза превышала значения этого показателя у больных доброкачественными опухолями яичников ($14,1 \pm 4,7$ нг/мл против $3,1 \pm 0,6$ нг/мл соответственно) ($p < 0,005$). Уровень IL-6 в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями яичников достоверно повышался с ростом показателя распространенности заболевания Т (система TNM) ($p < 0,005$), что свидетельствует о связи продукции IL-6 с гистогенезом опухолей яичников, особенно с их злокачественной трансформацией [37]. Превышение значения концентрации IL-8 более 468 пг/мл, определяемое в пунктате кисты яичника, позволяет прогнозировать рецидив кисты после пункции с точностью 69,01%, чувствительностью 80,00% и специфичностью 66,07% [5].

При изучении макроглобулинов в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и содержимом новообразования у больных **с кистами, доброкачественными опухолями и раком яичников** было выяснено, что при доброкачественных опухолях яичников происходит интенсивный расход макроглобулинов, направленный на связывание гидролаз, выделяющихся из погибающих клеток [31]. В тканях злокачественных опухолей более выражены процессы накопления тканевых пулов всех классов макроглобулинов, которые, как можно полагать, происходят как из раковых клеток, так и за счет присоединения макроглобулинов гематогенного происхождения к рецепторам этих клеток, что способствует защите опухоли от атаки иммунокомпетентными клетками [31].

Исследование пунктата кист яичников на ингибин А и (или) СЭФР необходимо для исключения опухолевого процесса в пунктируемом ретенционном образовании яичника. Значение ингибина А менее 81924 пг/мл позволяет с вероятностью 85%, чувствительностью 92% и специфичностью 65% подтвердить диагноз кисты яичника. Величина СЭФР менее 3230 пг/мл также свидетельствует о ретенционном характере пунктируемого образования в яичнике с вероятностью 79%, чувствительностью 95,2% и специфичностью 68% [5].

К особенностям системного иммунитета у женщин с **поликистозными яичниками** относятся пониженное содержание в крови В-клеток и цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, а также повышение продукции цитокинов Th-1 типа, ФНО-α и ИНФ-γ при отсутствии изменений в абсолютном и относительном количестве Т-хелперов [26, 32].

Среди всех разновидностей опухолевидных образований яичников самое большое количество

исследований посвящено происхождению **эндометриоза яичника**. Данные многочисленных научных исследований свидетельствуют о том, что генитальный эндометриоз – это типичный представитель мультифакториальных заболеваний. При эндометриозе яичника имеются практически все перечисленные причины возникновения доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников [9, 14]. Однако большинство исследователей склоняются к тому, что основными этиопатогенетическими теориями эндометриоза следует считать транслокацию эндометрия из полости матки через фаллопиевы трубы на брюшину, целомическую метаплазию, активацию эмбриональных остатков, гематогенное и лимфогенное метастазирование, генетическую предрасположенность, ятрогенную диссеминацию, развитие эндометриоза в связи с нарушениями гормональной регуляции в системе «гипоталамус – гипофиз – яичники – органы – мишени», нарушения в иммунной системе, влияние неблагоприятной экологии [22].

Научные данные о роли иммунологических нарушений в развитии эндометриоза основываются на результатах исследования функций локального иммунитета или данных об иммунологических компонентах в циркулирующей крови [4, 14, 22, 42, 43]. Большое число исследований посвящено изучению общего клеточного состава перитонеальной жидкости и функционального состояния макрофагальных клеток у больных с эндометриозом яичников [4, 15, 22, 23, 30, 42]. В результате этих исследований было доказано, что у пациенток с эндометриозом яичников уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β и ФНО- α) в перитонеальной жидкости в 1,5 раза выше, чем у пациенток с эндометриозом брюшины малого таза [42], а также установлена связь между стадиями эндометриоза и повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и ФНО- α , отражающих роль воспалительного компонента в патогенезе эндометриоза [4, 41, 44]. Установлена корреляция между уровнями IL-1 и TNF- α и степенью распространения спаечного процесса [15, 41, 42]. Интересные сведения были получены о влиянии иммунокомпетентных клеток на процессы ангиогенеза и выделения факторов роста [44]. Особая роль в патогенезе эндометриоза принадлежит таким факторам роста, как васкулоэндотелиальный (VEGF) и трансформирующий (TGF- β) [42].

Интересные данные появились в последние годы при изучении роли окислительного стресса в патогенезе наружного генитального эндометриоза [23]. Были установлены и личностные психологические особенности больных, предрасполагающие к развитию эндометриоза и характеризующиеся низким порогом устойчивости к эмоциональному стрессу [23]. Были также получены сведения об эндометриозе как аутоиммунном заболевании [15, 41, 44].

У пациенток с различными видами **эпителиальных опухолей яичников** CD4+, HLA-DR+ клеток и IgA являются наиболее значимыми в плане прогрессирования иммунологических нарушений с ростом злокачественности опухоли [10]. Изучение функционального состояния клеток при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичника выявило дисфункцию иммунной системы, которая проявляется достоверными функциональными изменениями как на системном, так и на локальном уровне [4, 22, 23], в связи с чем актуально звучит вопрос о необходимости и целесообразности приме-

нения в комплексной терапии данных заболеваний иммуноотропных препаратов [9, 44, 45].

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки, стали известны многие механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигналов от рецепторов в ядро [12]. **Апоптоз**, или программируемая гибель клетки, – один из важных физиологических процессов, необходимый для поддержания постоянного клеточного состава органов и тканей, удаления аутореактивных клеток и клеток, прошедших свой жизненный цикл [33, 36]. В то же время нарушение генетически запрограммированных процессов клеточной гибели может привести к неуправляемой со стороны гормональной системы организации клеточной пролиферации и развитию новообразований в яичниках [9, 12].

Больше всего подвержены апоптозу, связанному с атрезией зрелого фолликула, клетки гранулезы в яичниках. Множественные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что апоптоз в клетках гранулезы может быть ингибирован различными факторами роста, прогестероном, эстрогенами и гонадотропинами. И наоборот, проапоптотическим действием обладают различные цитокины, андрогены и ГнРГ. Женские половые клетки очень чувствительны к широкому спектру химических и радиационных агентов, многие исследователи занимаются изучением роли апоптоза при гибели ооцитов от внешних повреждающих влияний [38]. В связи с изложенным, одним из современных путей прогнозирования течения опухолевого процесса и выработки лечебной тактики является изучение процессов апоптоза и пролиферации в ткани опухоли [5, 35]. В результате исследований, направленных на изучение процессов апоптоза и пролиферативной активности в клетках опухолей яичников было выявлено, что в патогенезе развития, яичниковых новообразований важную роль играют нарушения равновесия между процессами пролиферации и апоптоза в эпителиальных клетках опухолевой ткани [10]. Т.И. Синельниковой были сделаны выводы, что процессы апоптоза в доброкачественных эпителиальных опухолях яичников находятся на низком уровне или практически отсутствуют, в пограничных опухолях - достигают максимальной активности, а в злокачественных опухолях интенсивность апоптоза вновь снижается, из чего следует, что тактика ведения пациенток с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников должна склоняться к более раннему оперативному лечению [10]. При изучении концентрации ядерного белка Ki-67 в тканях серозных опухолей яичников, было выявлено увеличение его в злокачественных опухолях, во много раз превышающего уровень в нормальном покровном эпителии яичника. Одновременно уменьшалось соотношение факторов, регулирующих апоптоз, за счет более интенсивной экспрессии ингибитора апоптоза BclX. При этом необходимо отметить, что только комбинация пролиферативной активности и апоптоза может свидетельствовать об агрессивности и о прирватлении массы опухоли [46].

Недостаточная продукция оксида азота является причиной снижения апоптотических реакций в процессе пролиферации эндометриозных образований, так как оксид азота участвует в апоптозопрессорных процессах. Низкая генерация оксида азота свидетельствует о повышенной трансформации L-аргинина в L-пролин, способствующего разви-

тию фиброза в виде спаечного процессов брюшной полости, а также формированию плотной соединительнотканной капсулы у эндометриозидных кист яичников [22, 31, 46].

Таким образом, анализ научной литературы показал, что, несмотря на значительные достижения фундаментальной науки, объективно определить этиологию и патогенез новообразований яичников сегодня не представляется возможным. Несомненным является наличие множественных изменений как на клеточном и молекулярном уровне, так и в состоянии органов репродуктивной системы, органов-мишеней и других сопряженных систем, участвующих в осуществлении процесса репродукции [33, 47]. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичника являются заболеваниями, на развитие которых оказывают воздействие как внешние факторы (природные, социальные, производственные), так и внутренние (перенесенные соматические и гинекологические заболевания, операции, нарушения менструально-го цикла и т.д.). В связи с этим существующие знания о факторах риска новообразований яичников дают реальную возможность провести профилактику данных заболеваний.

Библиографический список

1. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М., 2001. 152 с.
2. Опухоли яичников: эпидемиология, диагностика, лечение / С.И. Кулинич Л.Ш. Шипкова Е.В. Черняк [и др.] // Гинекология. 1999. Т. 1, № 3 (режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/special/gynaecology>).
3. Гормональный статус у больных с апоплексией яичника / В.Г. Бреусенко, А.А. Евсеев, Ю.А. Голова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. Т. 6, № 2. С. 68-72.
4. Гатаулина Р.Г. Состояние репродуктивной системы у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Р.Г. Гатаулина. М., 2003. 51 с.
5. Дубровина С.О. Этиология, патогенез, профилактика и лечение кист яичников // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2007. 48 с.
6. Абдуллаева С.А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состоянии репродуктивной системы после хирургической коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2005. Т. 5, № 2. С. 17-22.
7. Марутян М.Р. Дифференциальная диагностика эпителиальных опухолей яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 108 с.
8. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников / Е.П. Кузнецова, К.Г. Серебрянникова, Т.А. Протопопова [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008. Т. 3, № 1. С. 51-57.
9. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2000. 776 с.
10. Синельникова Т.И. Клинико-иммунологическая и гистохимическая характеристика эпителиальных опухолей яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 26 с.
11. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практическая онкология. 2000. № 4. С. 7-13.
12. Серов В. Н. Новые технологии в профилактике материнской смертности // Современные медицинские технологии. 2009. №2. С. 8-10.
13. Давыдов М.И., Летягин В.П., Кузнецов В.В. Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова. М.: МИА, 2007. 372 с.
14. Кулаков В.И., Гатаулина, Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // М.: Триада-Х, 2005. 256 с.
15. Оразмурадова Л.Д. Роль генетических и иммунных факторов в развитии эндометриозидных кист яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 21 с.
16. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 475 с.
17. Высоцкий, М.М., Манухин И.Б. Эпидемиология и факторы риска sporadicического рака яичников (обзор литературы) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. № 6. С. 56-59.
18. Сидорова И.С., Леваков С.А. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников: Учеб. пособие. М.: МИА, 2006. 72 с.
19. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved / T.M. D'Hooghe, S. Debrock, J.A. Hill [et al.] // Semin. Reprod. Med. 2003. № 21. P. 243-254.
20. Kanzaki H., T Nakajima, Yoshimura T. Immunological aspects of endometriosis // Nippon Rinsho. 2001. Vol. 59, № 1. P. 44-47.
21. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2005. 100 с.
22. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриоз: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006. 416 с.
23. Радецкая Е.Л. Эндометриоз: патогенез и принципы лечения: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Минск, 2001. 36 с.
24. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease / G. Matarese, G. De Placido, Y Nicas [et al.] // Trends Mol. Med. 2003. Vol. 9, № 5. P. 223-228.
25. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance / S.E. Bulin, K.M. Zeitoun, K. Takayama [et al.] // J. Mol. Endocrinol. 2000. Vol. 25. P. 35-42.
26. Редкая локализация генитального эндометриоза (случай из практики) / Е.О. Сазонова, М.А. Дигаева, М.М. Высоцкий [и др.] // Проблемы репродукции. 2009. Т. 15, № 3. С. 83-86.
27. Acute Abdomen in Gynaecological / Arora Lt Col Devendra, Bhattacharyya Col TK, Kathpalia Lt Col SK [et al.] // Practice MJAFI. 2005. № 61. P. 66-70.
28. Promecene P.A. Laparoscopy in gynecologic emergencies // Semin Laparosc Surg. 2002, Mar. Vol. 9, № 1. P. 64-75.
29. Каранашева Е.Н. Репродуктивное здоровье пациенток после резекции яичника и односторонней аднексэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 19 с.
30. Кушлинский Н.Е. Состояние гуморального и иммунного гомеостаза у больных с новообразованиями яичников // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2001. № 4. С. 44-49.
31. Распределение белков семейства макроглобулинов в тканях доброкачественных, пограничных и злокачественных серозных опухолей яичников / Л. Г. Баженова, Н. А. Зорин, В. Н. Дуреев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 2, (режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/29/21>).
32. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. 2004. № 6. С. 20-27.
33. Показатели апоптоза и пролиферативной активности у больных с эпителиальными опухолями яичников / И.Б. Манухин, Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. № 3. С. 18-21.
34. Капустина И.Н., И.С. Сидорова. Значение сосудистого фактора в развитии опухолей яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. № 6, (режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/201/2901>).
35. Апоптоз в гормонально-зависимых тканях репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, М.М. Деметьева, В.Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. 1999. № 5. С. 12-14.
36. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. 482 с.
37. Абачева М.Ф. Клиническое значение интерлейкина-6 у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2005. 97 с.
38. Манухин И.Б., Высоцкий М.М. Современные методы профилактики рака яичника // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003. Т. 2, № 3. С. 37-44.

39. Шкарупа И.Н. Оценка качества иммунного ответа и гормонального статуса у женщин с доброкачественными опухолями яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. 24 с.
40. Серебренникова К.Г. Современные возможности диагностики и лечения женского бесплодия // Качество жизни. Медицина. Болезни репродуктивной системы. 2004. № 3. С. 55–59.
41. Махмудова Г.М., Погорелова А.Б. Роль цитокинов перитонеальной жидкости в прогрессировании спаечного процесса // Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине «Проблемы репродукции». М. 2009. С. 199.
42. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанина О.И. Иммунологические аспекты эндометриоза // Проблемы репродукции. 2008. Т. 14, № 4. С. 74–77.
43. Prospective analysis of the relationship between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation / Y.K. Peter Young, T. David, K. Baird [et al.] // Human Reproduction. 2003. № 18. P. 35–44.
44. Марченко Л.А. Современные тенденции в лечении эндометриоза (клиническая лекция) // Гинекология. 2009. Т. 10, № 6 (режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/special/gynaecology/article>).
45. Ярмолинская М.И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т. LVII, № 3. С. 30–34.
46. Li J., Billiar T. The role of nitric oxide in apoptosis // Seminar in perinatology. 2000. Vol. 24, № 1. P. 46–50.
47. Pathologie fonctionnelle de l'ovaire. [Ovarian functional disorders] / M. Bazot, Y. Robert, P. Mestdagh [et al.] // J-Radiol. 2000. Vol. 81, № 12. P. 1801–1818.