

## РОЛЬ ПРОЦЕССОВ АНГИОГЕНЕЗА, ПРОТЕОЛИЗА, ТРАНСПОРТА ЖЕЛЕЗА И ИЗМЕНЕНИЙ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМ ЭНДОМЕТРИОЗА

**В статье сообщается об активации калликреин-кининовой системы, увеличении уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста, нарушениях в системе транспорта железа и изменениях морфофункционального состояния иммунокомпетентных клеток в перитонеальной жидкости при инфильтративном эндометриозе. Данные процессы возможно ответственны за агрессивное течение этой формы заболевания и резистентности к терапии.**

*Известные теории этиологии и патогенеза эндометриоза не до конца раскрывают суть изменений, происходящих в организме и приводящих к заболеванию. Транслокационная теория, предложенная J. A. Sampson в 1921 году, одним из важнейших этапов в развитии заболевания предполагает «ретроградную менструацию». Однако многие исследователи согласны в том, что ретроградный заброс менструальной крови в той или иной степени происходит у всех женщин в каждом цикле. Почему же не у всех развивается эндометриоз? Считается, что в норме естественные защитные факторы обеспечивают «клиренс» «нормально регургитированного» эндометрия. Персистирование, имплантация и дальнейшее развитие этого «трансплантата» могут осуществляться только при дополнительных условиях: наличии повышенной способности клеток эндометрия к адгезии и имплантации и снижении «защитных факторов» брюшины и организма в целом, что создает благоприятные условия для развития трансплантата и приобретения им агрессивных свойств, проявляющихся в инфильтративном росте, тяжелом клиническом течении с преобладанием хронических тазовых болей и резистентности к лечению. В связи с этим большой интерес представляет роль изменений морфофункциональных особенностей различных популяций иммунокомпетентных клеток путем фазово-интерференционного анализа [18, 19, 20] и их оптимального баланса в инициации и течении эндометриозного процесса [1, 4]. Важная роль в развитии эндометриоза отводится про-*

*цессу ангиогенеза – неососудистому росту, что создает условия для активного функционирования «трансплантата» [12, 13]. К числу основных функций сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) относятся: стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, регуляция проницаемости сосудов, участие в транспорте глюкозы и регуляция миграции моноцитов [15, 17]. В последние три десятилетия все большее внимание привлекают протеолитические ферменты (протеазы), которым принадлежит универсальная роль в механизме биологического контроля практически всех сторон жизнедеятельности организма [5, 7, 16]. В последние годы показана ключевая роль протеаз, в том числе активатора плазминогена урокиназного типа, ранее известного как урокиназа, калликреина, а также коллагеназы и других матричных протеаз не только в пролиферации и имплантации, но и миграции клеток и remodelировании тканей [8, 9, 11, 14].*

*Значительную роль в жизнедеятельности тканей играют ионы железа: без них невозможны снабжение кислородом (гемоглобин), ферментативные процессы (простагландин синтетаза, гуанилатциклаза), дыхание (железосерные белки), мышечное сокращение (миоглобин) [21]. Определяющей ступенью в этих процессах является транспорт железа в ткани трансферрином и создание при его помощи в клетках пула свободного железа, откуда ионы железа поступают в железосодержащие белки [6, 10]. Ряд исследований последних лет указывает на генетические дефекты белковой*

части трансферрина как на одну из возможных причин возникновения и развития эндометриоза [2, 3]. Такие дефекты, несомненно, влекут за собой нарушения связывания и передачи в пул ионов железа и цепь связанных с этим биохимических реакций (образование перекисей липидов, нарушение целостности мембран, образование пероксинитрит-анионов), что может характеризовать эндометриоз как системное поражение.

Для выяснения возможной роли указанных факторов в патогенезе эндометриоза настоящее исследование было направлено на определение иммуноморфологических признаков генитального эндометриоза, а также определение уровня СЭФР в перитонеальной жидкости и в сыворотке крови и изучение роли некоторых протеолитических ферментов и их ингибиторов, а также путей расходования и элиминации железа у больных с инфильтративной формой генитального эндометриоза.

### **Материалы и методы исследования**

Уровни СЭФР в периферической крови и перитонеальной жидкости (ПЖ) определяли с помощью иммуноферментного анализа с применением коммерческих наборов (производитель: R&D Systems, Minneapolis, MN, США) у 65 пациенток репродуктивного возраста. Основную группу составили 37 больных с инфильтративным эндометриозом и тяжелым болевым синдромом. По локализации и преимуществу клинических проявлений пациентки были условно разделены на 4 основные группы: с ретроцервикальным эндометриозом (РЦЭ) с частичным прорастанием стенки кишки; РЦЭ с полным прорастанием стенки кишки; сочетанием РЦЭ с аденомиозом и сочетанием РЦЭ с эндометриомами. Во всех группах степень распространения процесса соответствовала 3–4 ст. (согласно классификации, предложенной Адамян Л. В., 1992). Срав-

нительную группу составили 28 пациенток с эндометриозом брюшины 1–2 ст. распространения (согласно вышеуказанной классификации) и умеренно выраженными тазовыми болями. Диагноз эндометриоза во всех случаях подтвержден патоморфологически. Контрольную группу составили 10 пациенток, которым производилась стерилизация маточных труб, либо оперативное вмешательство по поводу доброкачественных образований яичников лапароскопическим доступом.

Всем больным проводилось хирургическое удаление эндометриоза в объеме, соответствующим клиническому варианту заболевания. Во всех случаях проводилось патоморфологическое исследование удаленных тканей и диагноз был верифицирован.

Исследование системы протеолиза проведено у 27 пациенток с инфильтративной формой генитального эндометриоза, сопровождающейся выраженными тазовыми болями: из них у 8 (30%) был РЦЭ с частичным поражением стенки прямой кишки (I группа), у 5 (19%) – с полным поражением прямой кишки (II группа), у 9 (32%) РЦЭ в сочетании с эндометриомами (III группа) и у 5 (19%) РЦЭ в сочетании с аденомиозом (IV группа). Контролем служили женщины-доноры репродуктивного возраста. Проводили исследование калликреин-кининовой системы (ККС): прекалликреина (ПК), калликреина (К), фактора XII и XIIa, а также лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и альфа-1-протеиназного ингибитора (б-1-ПИ), лизоцима сыворотки крови перед операцией, через 3–5 дней и 1,5–3 месяца после операции, а также в ПЖ, полученной путем аспирации в момент лапароскопического вхождения в брюшную полость. Измеряли суммарную амидазную активность фактора Хагемана (XIIa), К по скорости гидролиза (S-2302) и отдельно активность калликреина (Chromozym PK). Эластазоподобную активность плазмы крови

больных определяли по скорости гидролиза BocAlaONp методом, предложенным Visser & Stout (1972).

Пути расходования и элиминации железа исследованы у 35 больных в возрасте 23–48 лет (средний возраст  $38 \pm 1,6$  года) с диагнозом: тяжелый болевой синдром, инфильтративная форма генитального эндометриоза с преимущественным поражением ретроцервикальной клетчатки, ретроагинальной перегородки и стенки прямой кишки у 18 (51,4%); сочетанием РЦЭ с эндометриоидными кистами яичников – у 9 (25,7%); сочетанием РЦЭ с аденомиозом – у 8 (23,9%). Всем больным по показаниям были проведены операции лапароскопическим доступом. Материалом для исследования служили образцы тканей миометрия, эндометриоидных кист яичника, РЦЭ, ПЖ, венозная кровь. Всего было исследовано 175 образцов. Контролем служили ткани, полученные при удалении внутриматочной перегородки (34 образца) и кровь добровольных доноров – женщин детородного возраста (52 человека). Все контрольные образцы проходили обработку одновременно с исследуемой группой. После лапароскопического иссечения пораженных тканей образцы промывали ледяным физиологическим раствором, формовали и замораживали при температуре  $25^\circ\text{C}$ . Исследования проводились при температуре  $196^\circ\text{C}$  (жидкий азот) на радиоспектрометрах электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) трехсантиметрового диапазона «Bruker ECS-106» (Германия) и «Радиопан» (Польша), обогащенного гелием и термпарного модуля, позволяющего варьировать температуры от 30 К и выше.

В настоящей работе был проведен прижизненный фазово-интерференционный анализ мононуклеаров периферической крови и ПЖ до операции и в динамике послеоперационного периода у 30 больных с тяжелым клиническим

течением инфилтративного эндометриоза. Операции всем больным этой группы проводились лапароскопическим доступом и были следующими: иссечение РЦЭ у 9 (30%); с частичной резекцией передней стенки кишки – у 2 (6,7%); гистерэктомия без придатков с иссечением РЦЭ у 10 (33,3%); гистерэктомия с придатками в едином блоке с эндометриозом – у 9 (30%). С целью профилактики рецидивов заболевания, детоксикации, реокоррекции, иммунокоррекции 30 больным, оперированным в отделении оперативной гинекологии НЦ АГиП РАМН, в первые 7 суток (начиная со 2-х) послеоперационного периода подключали плазмаферез. Возраст больных варьировал от 29 до 53 лет, средний возраст –  $36,3 \pm 4,1$ . Выбранный алгоритм включал последовательный ступенчатый анализ клеточных элементов ПЖ и периферической крови пациенток: клетки ПЖ, мононуклеары ПЖ и крови, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы. Исследования проводили до оперативного вмешательства, после ранних реабилитационных мероприятий, включавших курс плазмафереза (7 сутки), и после радонотерапии (3 месяца). Группы сравнения составили практически здоровые женщины репродуктивного возраста и больные с пороками развития гениталий.

### **Результаты исследования**

Установлено, что во всех группах содержание СЭФР-А в перитонеальной жидкости достоверно превышало его содержание в сыворотке крови. В сыворотке крови и ПЖ наибольший уровень СЭФР ( $129,5 \pm 3,6$  и  $317,5 \pm 14,3$  соответственно) выявлен у пациенток с наличием РЦЭ с полным прорастанием стенки прямой кишки. Разница уровней СЭФР во всех остальных группах статистически не значима и в среднем составила  $118,7 \pm 3,5$  и  $300,1 \pm 11,3$  в сыворотке крови и ПЖ соответственно. Уровни СЭФР как в сыворотке крови, так и в ПЖ во всех группах превышали норматив-

ные значения ( $107,8 \pm 17,5$  в сыворотке крови и  $183,9 \pm 28,0$  в ПЖ). Повторное определение СЭФР в сыворотке крови после оперативного вмешательства, проведенного всем больным с инфилтративными формами эндометриоза, показало наличие достоверного снижения уровня изучаемого фактора роста по сравнению с исходным ( $99,8 \pm 8,6$  пг/мл по сравнению с  $118,6 \pm 5,3$  пг/мл). Снижение содержания изучаемого ангиогенного фактора роста имело место во всех случаях.

При исследовании системы протеолиза выявлена существенная активация ККС у всех пациенток с инфилтративной формой генитального эндометриоза, о чем свидетельствовала повышенная по сравнению с нормой ( $329,3$  мЕ/мл) в среднем в 3,5 раза ( $1178$  мЕ/мл) активность К и соответствующее снижение уровня ПК на 37% ( $535$  мЕ/мл, норма  $877$  мЕ/мл). Выявлены зависимость степени активации ККС от распространенности и глубины патологического процесса. Так, активность К до операции у больных с РЦЭ с полным прорастанием стенки кишки была самой высокой –  $1628,4$  мЕ/мл, что превышает нормативные значения почти в 5 раз и достоверно выше уровней во всех остальных группах. В динамике послеоперационного периода эти значения достоверно снижались во всех группах лишь к 3-му месяцу. Закономерное снижение уровней ПК наблюдалось во всех клинических группах, достоверно наивысший уровень документирован лишь у больных 2-й группы. Восстановление уровня ПК в плазме крови после операции (на 28%) выявлено только у больных 2-й группы, во всех остальных группах даже к концу 3-го месяца они оставались ниже нормативных значений в среднем в 2,5 раза. Обнаружена высокая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) у всех больных до операции, превышавшая в среднем норму в 3,2 раза ( $487$  Е/мл, норма  $150$  Е/мл), которая незначительно снижалась

после операции (до  $427,1$  Е/мл). У больных с РЦЭ с полным прорастанием стенки кишки (2-я группа) уровень ЛЭ превышала как нормативные значения в 3,5 раза, а также была достоверно выше, чем в остальных группах. Различия уровней ЛЭ по группам не были статистически значимыми. В динамике послеоперационного периода даже через 3 месяца не наблюдалась нормализация этих показателей. Еще одним показателем, отражающим характер воспаления при эндометриозе, является повышение уровня  $\alpha$ -1-ПИ ( $46$  ИЕ/мл; норма  $29,9$  ИЕ/мл), главного ингибитора ЛЭ и одного из белков острой фазы воспаления. Он является показателем резерва защитных возможностей организма от гиперпротеолиза, в том числе гидролиза белков плазмы крови и соответственно нарушения их функций. Наблюдалось повышение уровней  $\alpha$ -1-ПИ у больных всех групп, более выраженное во 2-й группе. Впервые проведенное определение активности протеиназ в ПЖ, взятой у больных инфилтративной формой генитального эндометриоза во время операции показало, что компоненты ККС – К и ПК, содержатся в ПЖ; активность последних составляла в среднем соответственно  $310,8$  мЕ/мл и  $101,7$  мЕ/мл (или  $3,1$  мЕ/мг белка).

Активность К у больных с РЦЭ с полным прорастанием стенки кишки в 1,7 раза превышала уровни во всех остальных группах и нормативные значения. Активность К в 1-й, 3-й и 4-й группах достоверно не отличается. Среднее значение активности ЛЭ в ПЖ составляла  $31$  Е/мл (или  $0,7$  Е/мг белка). Среднее содержание  $\alpha$ -1-ПИ в ПЖ была равна  $7,1$  ИЕ/мл (или  $0,16$  ИЕ/мг белка), при этом как и в плазме крови  $\alpha$ -1-ПИ содержалась в ПЖ (в пересчете на мг белка) в большей концентрации у больных 2-й группы.

В отличие от нормальных тканей миометрия и эндометрия, эндометриоидные гетеротопии характеризовались наличием в них

парамагнитных центров высокой интенсивности, представляющих собой кластеры ионов железа (двухвалентного и трехвалентного), объединенные с длинными регулярными молекулами (белками, короткоцепочечной ДНК и др.). Нагревание образцов ткани, содержащих такого рода центры до 60 °С, не привело к исчезновению или уменьшению амплитуды и формы сигналов, что свидетельствовало о большой устойчивости этих структур. Определение в тканях миометрия и эндометрия больных эндометриозом содержания общего свободного железа методом электропарамагнитного резонанса показало, что включение ионов двухвалентного железа в динитрозильные комплексы с экзогенным оксидом азота составляло  $3,34 \pm 0,5$  и содержание лабильного свободного железа  $1,36 \pm 0,25$  мкг на грамм влажной ткани (миометрий) и  $2,44 \pm 0,31$  и  $0,51 \pm 0,04$  мкг на грамм влажной ткани (эндометрий) соответственно (при этом общее содержание свободного железа в норме составляет для миометрии  $5,9 \pm 0,3$  и для эндометрия  $4,93 \pm 0,7$  мкг на грамм влажной ткани, одна треть количества свободного железа заключена в мембраны эндоплазматического ретикулума (компартментализованное свободное железо) и две трети общего количества растворены в цитозоле (лабильное свободное железо). Величины лабильного свободного железа составляют  $1,93 \pm 0,26$  для миометрии и  $1,87 \pm 0,31$  мкг на грамм влажной ткани для эндометрия соответственно. Нарушение нормального соотношения лабильного и компартментализованного свободного железа (как в случае ткани эндометриоза) указывает на повреждение мембран. Уменьшение общего количества свободного железа свидетельствует об усилении пролиферации в тканях эндометриодных гетеротропий.

Исследования крови больных с эндометриозом показали, что изменение формы сигнала, указыва-

ющее на нарушение геометрии железосвязывающего центра трансферрина, встречается у больных в 2,6 раза чаще, чем у здоровых. Возможно, это обусловлено нарушением связыванием железа у формы ТФ С2 и, по-видимому, неспецифическим связыванием трехвалентного железа белками (альбумином и трансферрином вне центра). Увеличение расстояния между железом и белковой частью в ТФ С2, возможно, приводит к тому, что железо связывается слабее, нежели в ТФ С1 и легче переходит из трансферрина в пул свободного железа.

Для проведения объективной сравнительной оценки цитообъектов ПК и ПЖ методом компьютерной прижизненной фазометрии анализировали группы мононуклеаров, выделенных стандартным способом из этих биологических сред. Установлено, что у пациентов с эндометриозом по сравнению с группой сравнения (женщины-доноры) отмечается достоверное увеличение средних значений диаметра ( $10,6 \pm 2,1$  и  $8,2 \pm 1,4$  мкм соответственно), периметра ( $26,0 \pm 7,9$  и  $25,0 \pm 4,2$  мкм соответственно), площади ( $47,2 \pm 27,0$  и  $43,7 \pm 17,6$  мкм<sup>2</sup> соответственно) и объема ( $43,3 \pm 22,3$  и  $41,0 \pm 19,1$  мкм<sup>3</sup> соответственно) фазовых изображений мононуклеаров. При этом фазовая высота клеток, являющаяся наиболее точной характеристикой активности внутриклеточных метаболических процессов, в мононуклеарах ПК снижалась на 13% ( $1,9 \pm 0,5$  и  $2,2 \pm 0,4$  мкм соответственно), а в мононуклеарах ПЖ, напротив, повышалась на 4–5% ( $2,3 \pm 0,5$  и  $2,2 \pm 0,4$  мкм соответственно). У больных контрольной группы таких изменений клеточных размерных величин не выявлено. Результаты сравнительного анализа фазово-интерференционных портретов нейтрофилов периферической крови женщин-доноров и больных эндометриозом указывают на небольшое увеличение диаметра ( $12,47$  мкм против

$12,02$  мкм в группе сравнения), периметра ( $38,84$  мкм против  $37,22$  мкм) и высоты ( $2,37$  мкм против  $2,29$  мкм) фагоцитирующих клеток. Не исключено, что это связано с некоторой активацией морфофункционального состояния нейтрофильных лейкоцитов ПК.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали наличие достоверного увеличения в ПЖ содержания СЭФР при инфильтративных формах эндометриоза по сравнению с нормой, а также наибольший его уровень в группе больных с РЦЭ с полным поражением стенки кишки. Во всех остальных группах колебания уровня СЭФР были незначительными. Это свидетельствует о более глубоких изменениях ангиогенеза у больных с большей инфильтрацией процесса и тяжелой формой болевого синдрома. Оперативное вмешательство с удалением эндометриодных гетеротропий приводило к достоверному снижению уровня СЭФР в сыворотке крови больных всех групп, что указывает на снижение ангиогенного потенциала. Найденные различия подтверждают то, что эктопические эндометриодные очаги непосредственно могут являться источником повышенной выработки СЭФР. Содержание СЭФР в ПЖ достоверно превышает уровень этого ангиогенного фактора роста в сыворотке крови как в норме, так и при различных формах эндометриоза. В ПЖ уровень СЭФР при инфильтративных формах эндометриоза достоверно выше, чем у пациенток без эндометриоза. Уровень СЭФР у больных с полным прорастанием стенки кишки, т. е. более глубоким поражением, достоверно выше, чем в других группах. Удаление очагов эндометриоза у больных с инфильтративными формами эндометриоза приводит к достоверному снижению содержания СЭФР в сыворотке крови.

Исследование компонентов системы протеолиза показало, что высокий уровень активности ЛЭ и активации ККС свидетельствуют об участии ЛЭ и К в развитии воспалительных процессов, интенсивность которых прямо коррелирует как с обширностью эндометриоза, так и глубиной поражения. Полученные данные позволяют заключить, что уровни активности К и ЛЭ являются показателем распространенности и глубины поражения эндометриоза, а снижение активности этих ферментов при нарастании уровня белка острой фазы воспаления свидетельствуют о наличии резерва антипротеолитического потенциала, блокирующего эффекты, осуществляемые эластазой и другими протеазами. Исследуемые в работе протеазы и их ингибиторы важны и как участники патогенеза эндометриоза, и как диагностические и прогностические маркеры при эндометриозе.

Наличие выявленных нами изменений транспорта железа, проявляющихся в появлении центров, содержащих железо, с необычайно высокой температурной устойчивостью у всех обследованных больных свидетельствует о необратимости биохимических изменений в тканях эндометриозидных гетеротопий. Это может объяснить причину неэффективности медикаментозного лечения различными группами препаратов инфльтративного ретроцервикального эндометриоза и косвенно подтвердить целесообразность их удаления как единственного варианта ликвидации анатомического субстрата заболевания. Результаты проведенных исследований трансферрина в крови позволяют предположить наличие наследственной предрасположенности к эндометриозу. Это важно как с точки зрения выявления патогенеза заболевания, так и поиска средств, ослабляющих повреждающее воздействие различных неблагоприятных факторов (стресс, экология и др.) на организм жен-

щин группы высокого риска по возникновению эндометриоза.

Проведенное исследование свидетельствует, что прижизненная компьютерная фазометрия позволяет провести качественный и количественный анализ иммунокомпетентных клеток с учетом структурно-временной организации иммунной системы в норме и при развитии патологии. Выявлены характерные особенности морфофункционального состояния лимфоцитов, моноцитов и макрофагов при эндометриозе, сопровождающемся выраженными тазовыми. Представленные результаты являются первой попыткой применения новой технологии для прижизненного исследования ПЖ и ПК больных эндометриозом. Полученные прижизненные фазовоинтерференционные портреты клеточных элементов ПЖ по сравнению с аналогичными клетками ПК имеют ряд специфических особенностей, связанных с изменением их морфофункционального состояния. Получены новые данные о пространственно-временном статусе (микрогеометрии поверхности, толщине слоев, показателе преломления и др.) клеток ПЖ при эндометриозе, которые не только характеризуют их морфологию, но и в значительной мере отражают состояние клеточного гомеостаза, определяющего уровень взаимоотношений энергетики, трофики и функциональной активности клетки, т.е. ее структурно-метаболическую организацию. Компьютерная фазометрия может применяться для решения цитодиагностических задач в клинической практике и определения эффективности проводимых лечебных процедур.

Таким образом, дальнейшие исследования по направлениям, определенным в данной работе, открывают новые перспективы изучения патогенетических механизмов развития эндометриоза и выработки обоснованных и адекватных методов лечения заболевания.

## Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия // М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы // М.: Медицина, 1998. — 317 с.
3. Адамян Л. В., Спицын В. А., Андреева Е. Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. — М.: Медицина, 1998. — 216 с.
4. Барыбин В. Ф., Рогаткин Д. А. Неинвазивная лазерная диагностика — медицинская технология XXI века // Альманах клинической медицины. — М., 1998. — Т. 1. — С. 69–81.
5. Доценко В. Л. Регуляция калликреин-кининовой системы плазмы крови человека лейкоцитарными протеиназами при патологических состояниях связанных с воспалением // Автореф. дисс... докт. биол. наук — М., 1994. — 57 с.
6. Мурашко А. В., Бургова Е. Н., Адамян Л. В., Мороз И. А., Бурбаев Д. Ш., Ванин А. Ф. Активная форма рибонуклеотидредуктазы и уровень свободного железа в миоме матки // Биофизика, 1998. — Т. 43. — Вып. 1. — С. 143–147.
7. Окорочков А. А., Рымашевский Н. В., Волков А. Е., Крыжановская А. Е. Параметры калликреин-кининовой системы плазмы крови в ходе терапии аденомиоза оргаметриолом // Материалы международного конгресса по эндометриозу с курсом эндоскопии. — М., 1996. — С. 409–410.
8. Пасхина Т. С. Компенсаторные и патогенетические функции калликреин-кининовой системы у здоровых и больных // Вест. Акад. мед. наук СССР. — 1982. — № 9. — С. 50–56.
9. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47. — № 1. — С. 20–42.
10. Brik M. E. Biodistribution of new polynitroxides using electron

- paramagnetic resonance // *J. Radiol.* — 1990. — 71(2). — P. 125–31.
11. Clements J. Tissue kallikrein and the bradykinin B2 receptor are expressed in endometrial and prostate cancers // *Immunopharmacology.* — 1997. — 36 (2–3). — P. 217–20.
12. Donnez J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis // *Hum. Reprod.* — Jun 1998. — 13(6). — P. 1686–90.
13. Fasciani A. High concentrations of the vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian endometriomata // *Mol. Hum. Reprod.* — Jan 2000. — 6 (1). — P. 50–4.
14. Koutsilieris M. Association of protease activity against IGFBP-3 with peritoneal fluid mitogens: possible implications for the ectopic growth of endometrial cells in women with endometriosis // *Anticancer Res.* — 1997. — 17 (2B). — P. 1239–44.
15. McLaren J. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids // *J. Clin. Invest.* — Jul 1996. — 98 (2). — P. 482–9.
16. Saito H., Poon M., Vicie W. et al. Human plasma prekallikrein (Fletcher factor) clotting activity and antigen in health and disease // *J. Lab. Clin. Med.*, 1978. — Vol. 92. — P. 84–94.
17. Sharkey A. M. et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia // *J. Clin Endocrinol Metab.* — 85. — P. 402–09.
18. Sheppard C. J. R., Zhou H. Confocal interference microscopy // *Proceeding of SPIE.* — 1997. — Vol. 2984. — P. 85–89.
19. Tychinsky V., Norina S., Odintsov A. et al. Optical Phase Images of Living Micro-object // *Proceeding of SPIE.* — 1993. — Vol. 2100. — P. 129–136.
20. Weiss D. G., Tychinsky V. P., Steffen W. et al. Digital Light microscopy techniques for the study of living cytoplasm in Image Analysis: Method and Application // 2 nd Ed. CRC Press, Boca Raton, 2000. — 241 p.
21. Vanin A. F., Serezhenkov V. A., Malenkova I. V. Nitric oxide initiates iron binding to neocuproine // *Nitric Oxide: Biol.&Chem.* 2001. — Vol. 5. — P. 166–175.