

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.2/7+618.1

И.А. Кузнецова

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА И ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА I В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы, такие как гиперплазия и полипы эндометрия, миома матки, генитальный эндометриоз, мастопатия, занимают ведущее место в структуре заболеваний у женщин. Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы проявляются последовательным и/или множественным поражением органов-мишеней под воздействием различных факторов, важнейшим из которых является абсолютная или относительная гиперэстрогенемия.

С помощью 3Н-тимидина и радиоавтографии было показано, что введение эстрогенов резко увеличивает митотическую активность клеток эндометрия и миометрия. Время генерации клеток уменьшалось с 42 до 26 ч в основном за счет уменьшения продолжительности стадий G1 и S клеточного цикла [37]. Стимуляция ДНК в незрелой матке крыс тесно коррелирует с повышением активности ДНК - полимеразы а. Резкое повышение активности этого фермента отмечается через 12-24 ч после введения эстрадиола [100].

В последние годы значительная роль в патогенезе гиперпластических процессов органов репродуктивной системы отводится факторам роста, в том числе инсулиноподобному фактору роста I (ИПФР-I) и эпидермальному фактору роста (ЭФР). В экспериментах с гранулезными клетками поликистозных яичников *in vitro* показано, что ИПФР-I в физиологической концентрации по эффективности стимуляции продукции эстрадиола не уступает ФСГ и является синергистом его действия [60]. ЭФР - потенциальный мито- ген, стимулирующий пролиферацию многих типов клеток, включая фибробласты, кератиноциты и эпителиальные клетки [54]. В отношении клеточной пролиферации важность ЭФР была доказана при использовании антител к рецептору ЭФР (Р-ЭФР), по реакции обратимого ареста роста клетки. На этапе взаимодействия с факторами роста существует возможность патологической трансформации Р-ЭФР - образования гетеродимера с рецепторами других представителей семейства ростовых факторов, приводящего к значительному усилению внутриклеточных сигнальных импульсов.

© И.А. Кузнецова, 2007

В результате запускается целый каскад внутриклеточных процессов, инициирующих клеточную пролиферацию и ряд

других биологических эффектов, ответственных за рост опухоли, в том числе включение антиапоптотических механизмов [102]. Во многих опухолях установлены сверхэкспрессия Р-ЭФР или мутации в генах, кодирующих его [68]. Экспрессия ЭФР и его рецептора в клетках миомы и интактного миометрия значительно повышается под воздействием как эстрадиола, так и прогестерона [41, 57]. Более того, ЭФР способен воспроизводить многие эффекты эстрогенов в эндометрии и миометрии [50, 57], что, вероятно, связано с его способностью взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами. Так, после обработки матки ЭФР *in vitro* эстрогеновые рецепторы в ядре клеток приобретали уникальную форму, которая присутствует только после контакта этих рецепторов с эстрогенами, причем общее количество эстрогеновых рецепторов увеличивалось [50]. Другой важный эффект ЭФР заключается в его участии в регуляции экспрессии ИПФР-I. Эстрадиол и ЭФР, вероятно, по одному и тому же пути индуцируют экспрессию ИПФР-I, способного в свою очередь стимулировать выработку ЭФР [66].

Гиперплазия и полипы эндометрия, как фоновый процесс для формирования рака эндометрия, представляют важнейшую медицинскую проблему. В структуре гинекологических заболеваний частота данной патологии колеблется в пределах 15-40 % [69, 74]. Частота диагностируемого при раздельном диагностическом выскабливании рака эндометрия составляет до 10 % [12, 13, 21]. Причиной гиперпластических процессов эндометрия являются нарушения центральной регуляции репродуктивной системы, вызывающие недостаточность лютеиновой фазы и ановуляцию; гиперпластические процессы в яичниках, гормональные опухоли яичников, ожирение. При гиперэстрогенемии, сопровождающей перечисленные выше патологические состояния, эндометрий длительное время находится в фазе пролиферации. По современным представлениям, определенная роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия принадлежит нарушению гормонально-рецепторных отношений [30, 38]. Эстрогены стимулируют не только пролиферацию клеток эндометрия, но и развитие секреторного аппарата клетки и синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Таким образом, стероидные гормоны влияют на собственную активность. По результатам некоторых исследований [7, 9, 48], уровень рецепторов половых стероидных гормонов в гиперпластическом эндометрии выше, чем в неизмененном, но в среднем близок к их концентрации в пролиферативную фазу менструального цикла и имеет значительный отрыв от показателей, характеризующих эндометрий в стадии секреции. Также было показано, что взаимное паракринное стимулирующее действие ЭФР и ИПФР-I, вырабатываемых клетками маточного эпителия и стромы, может играть важную роль в эстрогензависимой пролиферации эндометрия [66]. ИПФР-I, стимулирующий рост и дифференцировку эндометрия, был обнаружен при аденоматозе в более высокой концентрации, чем в неизмененном эндометрии [99]. В исследовании, проведенном В.П. Сметник и соавт. [34], при аденоматозной гиперплазии эндометрия рецепторы к ЭФР были выявлены у 67,7 % пациенток.

Эндометриоз - патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [5, 6, 20, 36]. Наряду с дизонтогенетической [4, 18, 62], имплантационной [67, 95], иммунологической [5, 35, 91, 95], генетической [63, 70, 76-78] теориями развития этого заболевания, большое внимание в литературе уделяется гормональному дисбалансу [3, 29, 49, 78]. Известно, что эндометриоз развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста и регрессирует после менопаузы или овариоэктомии, что косвенно подтверждает роль эстрогенов в его патогенезе.

По данным Л.В. Адамян и соавт. [2], в крови женщин с эндометриоидными кистами яичников помимо повышения уровня ФСГ и ЛГ в течение всего менструального цикла имеет место гиперэстрогенемия, в основном за счет значительного, более чем в десять раз повышения средней концентрации эстрадиола. У больных с ретроцервикальным эндометриозом была выявлена относительная гиперэстрогенемия за счет сниженных значений прогестерона, кратковременное увеличение концентрации которого наблюдалось только в конце лютеиновой фазы [2]. Ароматаза р450 - ключевой фермент биосинтеза эстрогенов - отсутствует в нормальном эндометрии. Однако в эктопических эндометри- оидных очагах было выявлено высокое содержание этого фермента, наряду с локальной продукцией эстрадиола и его рецептора [52, 71, 78]. В эндометриоидных гетеротопиях также были обнаружены нарушения в выработке прогестеронзависимого фермента, инак- тивизирующего эстрадиол - 17В-гидроксистероид дегидрогеназу типа 2. Нарушения в звене ароматаза р450 - эстрадиол-17В-гидроксистероид дегидрогеназа, приводящие к локальной гиперэстрадиолемии, обнаружены и у женщин с миомой матки [78]. У больных с тяжелыми формами эндометриоза повышен уровень ИПФР-I в плазме крови, однако локально в эндометрии содержание его снижено, что может быть одной из причин бесплодия при этом заболевании [58].

Миома матки - доброкачественное новообразование, развивающееся из гладко- мышечной ткани миометрия. Одним из классических экспериментальных подходов к моделированию миомы матки, основанным на представлении о ведущей роли гиперэс- трогенемии в патогенезе миомы, является введение подопытным животным препаратов эстрогенных гормонов. На фоне длительного введения синэстрола отмечалось развитие гиперемии, гиперплазии и гипертрофии мышечных элементов, а также развитие гиперплазии эндометрия [14]. Г.А. Савицкий и соавт. [27] показали, что решающим фактором, индуцирующим развитие миомы матки, является локальная гиперэстрадиолемиа, несбалансированная локальной гиперпрогестеронемией. Было установлено, что развитие опухоли происходит из «зон роста», располагающихся вокруг тонкостенных сосудов, к которым непосредственно примыкают гипертрофированные гладкомышечные клетки. По мнению Г.А. Савицкого и соавт. [27], миома матки в условиях естественной ановуляции является фактором риска ускоренного развития гиперпластических процессов эндометрия.

Многие современные исследования посвящены изучению роли различных факторов роста в патогенезе миомы матки. Выявлено, что рост миомы матки в присутствии ИПФР-I происходит как *in vivo*, так и *in vitro* [58]. Обнаружены рецепторы к ИПФР-I и II на гладко- мышечных клетках миометрия и миомы, причем выявлено, что количество ИПФР-I и II, а также их рецепторов больше в миоме, чем в окружающем ее миометрии [40]. *In vitro* митотический ответ на добавление ИПФР-I к клеткам миомы в сравнении с интактными клетками миометрия оказался намного выше [56]. Установлено, что эстрогены стимулируют пролиферацию клеток эндометрия в том числе и за счет усиления экспрессии ЭФР [57]. В исследовании L.J. Murphy, A. Ghahary [88] показано, что содержание ИПФР-I и его рецептора в клетках миометрия и эндометрия регулируется эстрогенами. ИПФР-I и эстрогены *in vivo* действуют как синергисты на индукцию синтеза ДНК в тканях матки. Было также показано, что экспрессия ЭФР, ИПФР-I и ИПФР-II в клетках миомы и интактного миометрия повышается в присутствии как эстрадиола, так и прогестерона [14, 41, 42, 71]. При сравнении пролиферативной активности в миометрии и миоматозных узлах в разные фазы менструального цикла было обнаружено, что максимальная пролиферация имела место в секреторную фазу на периферии миоматозных узлов [14]. По данным Т. Maruo [39], эстрогены увеличивают клеточную пролиферацию, а прогестерон подавляет процесс апоптоза за счет индукции протоонкогена bcl-2, продукт экспрессии которого способен подавлять клеточный апоптоз и повышать чувствительность клетки к факторам роста.

Миома матки встречается в 2-3 раза чаще у родственниц женщин, страдающих этим заболеванием. Цитогенетические повреждения приводят к локальным нарушениям секреции факторов роста, а также рецепторов к ним. В настоящее время ведется активный поиск специфических генов, ответственных за нарушение регуляции процессов роста и апоптоза. Недавно у женщин с миомой матки были обнаружены мутации генов, HMGI © и HMGI (Y), которые в норме кодируют белки, регулирующие транскрипцию ДНК [39]. Можно предположить, что генетические повреждения делают клетку предрасположенной к стимулирующему воздействию гормонов и факторов роста.

Мастопатия является одним из самых распространенных заболеваний молочных желез. Согласно определению ВОЗ (1984), мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь) представляет собой заболевание, которое характеризуется широким спектром пролифератив- ных и регрессивных изменений ткани молочной железы с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Изучение непосредственного влияния гормонов на патогенез мастопатий началось с работ А. Lacassagne в 1932 г. [80], который показал, что введение эстрогенов резко повышает и ускоряет появление спонтанных опухолей молочных желез у мышей. С тех пор накоплен значительный фактический материал по этому вопросу. В настоящий момент известно, что к развитию различных форм фиброзно-кистозной болезни молочных желез может приводить как абсолютная, так и относительная гиперэстрогенемия с нарушением нормальной последовательности влияния эстрогенов и прогестерона на ткани молочной железы [17, 19, 73, 87, 89, 103]. Отмечены случаи развития фиброматоза молочных желез в постменопаузе у пациенток, длительно получавших эстрогены в качестве заместительной терапии [87, 89]. Нарушения функции яичников у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста могут приводить к изменению нормального процесса циклических морфофункциональных преобразований в ткани молочной железы.

Важная регуляторная роль в развитии и инволюции ткани молочных желез принадлежит факторам роста. ЭФР и ИПФР наряду с эстрадиолом участвуют в пролиферации клеток молочных желез [33, 82]. Высокий уровень ИПФР-I и низкий уровень ИПФР - связывающего глобулина у женщин в период перименопаузы является фактором риска развития рака молочной железы [58]. Содержание рецепторов к ЭФР при раке молочной железы обратно коррелирует с количеством рецепторов к эстрогенам - присутствие эстрогенов ведет к супрессии рецепторов к ЭФР, и наоборот, при дефиците эстрогенов увеличивается количество рецепторов к ЭФР. ЭФР и эстрогены в этом случае стимулируют рост и развитие опухоли как митогены - синергисты [85, 104].

Таким образом, гиперэстрогенемия играет основную роль в патогенезе гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. У женщин с абсолютной или относительной гиперэстрогенемией следует ожидать сочетание различных гиперпластических процессов, что подтверждается многочисленными исследованиями [8, 10, 15, 16, 65]. Среди различных органов-мишеней репродуктивной системы, подверженных эстро-гензависимым гиперпластическим процессам, молочные железы поражаются наиболее часто (до 60-95 %) и, как правило, первыми манифестируют об этих расстройствах, что связано с анатомо-физиологическими особенностями их строения, характеризующимися преобладанием в структуре железистого компонента [11, 16, 31, 79, 90]. С этой позиции патологические изменения молочных желез следует рассматривать как маркер формирующихся общих гормональных нарушений в системе регуляции репродуктивных органов. Наиболее часто узловые формы фиброаденоматоза молочных желез обнаруживаются при миоме матки и эндометриозе, а также при их сочетании [32]. Отличительной особенностью при гиперпластических процессах гениталий является высокая частота пролиферативных форм мастопатий. У больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными заболеваниями яичников выраженные изменения в молочных железах отмечаются в 69 % случаев. В большинстве случаев гиперпластические процессы молочных желез возникают у больных с эндометриоидными кистами яичников [1, 23]. Установлено, что миома матки, эндометриоз, кисты яичников усугубляют тяжесть гиперпластических процессов в молочной железе и повышают риск развития рака молочной железы [28, 31, 86]. Приводимая в публикациях частота сочетания миомы матки и гиперпластических изменений эндометрия колеблется от 30,1 до 58 % [8, 10]. Результаты наблюдений Я.В. Бохмана и соавт. 1987 г. [8] свидетельствуют, что при миоме матки гиперпластические процессы эндометрия выявляются в 2,5 раза чаще, чем у пациенток, не имевших гинекологических заболеваний и факторов риска развития пролиферативных процессов органов репродуктивной системы. При так называемом бессимптомном течении миомы матки гиперпластические процессы эндометрия были диагностированы у 16,1 % больных, тогда как при наличии в клинике заболевания маточных кровотечений патология эндометрия была выявлена у каждой второй пациентки [10].

Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы нередко сопровождаются патологией щитовидной железы, в связи с чем возникает вопрос о наличии патогенетической связи этих заболеваний. В исследовании, проведенном С.В. Рудневым, А.И. Волобуевым и соавт. [25], тиреоидная патология среди больных с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами гениталий обнаружена у 57,4 % женщин. В исследовании А.И. Волобуева, В.А. Сеницина и соавт. [16] показана высокая частота гиперплазии и гипофункции щитовидной железы у больных с доброкачественными опухолями половых органов и молочных желез (65,5 %). По данным Г.М. Савельевой и соавт. [26], наблюдалось снижение уровня белково-связанного йода плазмы у 1/3 больных с гиперплазией и опухолями эндометрия. А.Д. Рафибеков [24] выявил гиперпластические процессы эндометрия у 65 % женщин с тиреоидной патологией, причем в 61,2 % случаев на фоне гипотиреоза, и в 10,6 % случаев функция щитовидной железы была повышена. В экспериментальной части работы автор показал, что у крыс, получавших мерказолил в течение 54-х дней из расчета 0,05 мг действующего вещества на 1 кг веса в сутки, была отмечена гипертрофия и гиперплазия эпителиальных структур органов репродуктивной системы с разрастанием коллагеновых волокон собственной соединительной ткани, слизистой и мышечной оболочек, с увеличением числа клеточных элементов [24]. Учитывая результаты вышеприведенных исследований, можно предположить, что как гипо-, так и гиперфункция щитовидной железы в определенных условиях может приводить к формированию гиперпластических процессов органов репродуктивной системы.

Опухоли щитовидной железы встречаются у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин. Установлено, что и в опухолевых, и в нормальных клетках щитовидной железы имеются а- и в-рецепторы к эстрогенам [44, 45, 59, 75, 82, 83], андрогенам [44, 45, 82] и к прогестерону [82]. Кроме того, эстрогены регулируют экспрессию собственных рецепторов в ткани щитовидной железы [44, 45]. Выявлено, что тиреоциты способны к локальной экспрессии эстрогенов. В цитоплазме эпителиальных клеток щитовидной железы обнаружен основной фермент биосинтеза эстрогенов - ароматаза р450 [96], а также 17в-гидроксистероид дегид-рогеназы 1-го и 2-го типов, участвующие во взаимоконверсии эстрона и эстрадиола [75]. Установлено, что эстрогены стимулируют пролиферацию тиреоцитов, повышая уровень ТТГ в крови [46, 53] и количество рецепторов к нему в клетках щитовидной железы [43]. Также есть данные о стимулирующем влиянии эстрогенов на опухолевые и нормальные клетки щитовидной железы независимо от уровня ТТГ [44, 98]. Выявлено, что 17в-эстра-диол повышает экспрессию циклина D1, играющего ключевую роль в регуляции клеточного цикла, причем наиболее выражен этот эффект при раке щитовидной железы. Кроме того, 17в-эстрадиол запускает митоген-активированный протеинкиназный каскад, играющий ключевую роль в пролиферации и дифференцировке клеток [83]. В некоторых работах [64, 92, 97] изучалось взаимодействие тироксина и эстрадиола. Показано, что тироксин способен к активации эстрадиол-связывающего элемента в ядерном а-рецепторе и действует как синергист эстрадиола. На основании этих данных можно предположить развитие гиперплазии в органах и тканях, содержащих а-рецепторы к эстрадиолу, при гипертиреозе. Проведенные исследования позволяют включить щитовидную железу в число органов-мишеней половых гормонов. В работе А.Б. Логинова [22] показано, что при беременности, сопровождающейся высоким уровнем плацентарных эстрогенов в крови, происходит увеличение объема щитовидной железы в среднем на 24,1-38,2 %.

Тиреоциты способны к аутокринной продукции ИПФР-I и связывающих его протенинов 1-го и 3-го типа (ИПФРСП 1 и 3) [55, 72, 101]. Выявлено, что ИПФР-I оказывает на ткань щитовидной железы стимулирующий эффект совместно с ТТГ и независимо от него [55, 93, 94]. С другой стороны, ИПФР-I и ИПФРСП тип 3 были значительно снижены в крови при гипотиреозе, причем после лечения заболевания их концентрация достоверно не изменялась [72]. ЭФР также присутствует как в нормальной ткани [72], так и в узлах щитовидной железы [61]. Рецепторы к ЭФР обнаружены в цитоплазме и в ядрах клеток нормальной щитовидной железы и при диффузном токсическом зобе [84].

Таким образом, роль эпидермального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I в патогенезе гиперпластических процессов органов репродуктивной системы и щитовидной железы широко обсуждается в современной литературе. Очевидно, что увеличение щитовидной железы у женщин может быть связано с состоянием патологической или физиологической гиперэстрогенемии. Однако вопрос о функциональной активности щитовидной железы при гиперпластических процессах органов репродуктивной системы остается открытым и требует дополнительных исследований.

Summary

Kuznetsova I.A. Epidermal growth factor and insulin-like growth factor I in womens hyperplasia processes in reproduction system organs and thyroid gland pathogenesis (review of literature). The article contains modern data of women's hyperplasia processes in reproduction system organs and thyroid gland pathogenesis. In spite of hyperestrogenemia, epidermal growth factor and insulin-like growth factor I play the main role in such pathologic conditions. The thyroid gland function in women with hyperplasia processes in reproduction system organs was not completely determined and requires additional investigation.
Key words: hyperplasia processes, diffuse untotoxic goiter, estrogens, growth factors.

Литература

1. Адамян Л.В. Репродуктивная функция больных эндометриоидными функциями яичников до и после лечения: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1977.
2. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз: Современный взгляд на проблему. Ставрополь, 2004. С. 13-14.
3. Адамян Л.В., Алексеева М.Л., Новиков Е.А., Щедрина Р.Н. Эстроген-рецепторная система эндометрия в норме и при некоторых патологических состояниях организма // Акуш. и гинек. 1984. № 5. С. 34-36.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Распространенные формы генитального эндометриоза // Матер. междуна. конгр. по эндометриозу с курсом эндоскопии. М., 1996. С. 30-40.
5. Адамян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения: Авто- реф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1985.
6. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л., 1990.
7. Бассалык Л.С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. М., 1987.
8. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
9. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. СПб., 2001.
10. Бугрова Т.И., Черевинский Ж.В. Использование бусерелина в лечении сочетан- ных гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины // Журн. Рос. об-ва акушеров- гинекологов. 2004. № 1.
11. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. 1993. № 1. С. 4-11.
12. Василевская Л.Н., Грищенко В.И., Щербина Н.А., Юровская В.П. *Гинекология. Ростов н/Д, 2002.*
13. Вихляева Е.М., Самедова Н.Ч. Гиперпластические процессы репродуктивной системы женщин. М., 1983. С. 67-75.
14. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М., 2004.
15. Вихляева Е.М., Железнов Б.И., Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2002.
16. Волобуев А.И., Сеницин В.А., Малышева В.А. и др. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов // Акуш. и гинек. 2003. № 5. С. 27-31.
17. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2001.
18. Дамиров М.М., Кулаков В.И., Бакулева Л.П. и др. Новые данные о патогенезе внутреннего эндометриоза // Акуш. и гинек. 1993. № 2. С. 28-33.
19. Двенадцатова О.И. Влияние гормональной терапии на состояние молочных желез в циклах индукции овуляции у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
20. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985.
21. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные основы гиперпластических изменений эндометрия женщины: Автореф. дис.д-ра мед. наук. М., 1991.
22. Логинов А.Б. Влияние диффузного нетоксического зоба на течение и исход беременности: Автореф. дис. .канд. мед. наук. СПб., 2002.
23. Наговицина Л.И. Дисгормональные изменения молочных желез у больных внутренним эндометриозом // Генитальный эндометриоз: Сб. науч. трудов / Под ред. Л.Ф. Шинкаревой. Горький, 1980. С. 38-43.
24. Рафибеков А.Д. Влияние гипофункции щитовидной железы на возникновение доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы: Автореф. дис. .канд. мед. наук. Бишкек, 2003.
25. Руднев С.В., Волобуев А.И., Адамян Л.В., Малышева В.А. Состояние щитовидной железы у больных с доброкачественными опухолями и гиперпластическими процессами женских половых органов // Акуш. и гинек. 2000. № 2. С.41-43.
26. Савельева Г.М., Серов В.Н. Предрак эндометрия. М., 1980.
27. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб., 2000.
28. Семглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харикова Р.С. и др. Факторы риска рака молочной железы (проспективное контрольное исследование) // Вопросы онкологии. 1992. Т. 38. № 1. С. 34-42.
29. Сергеев П.В., Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. Биохимия опухолевых клеток: Тез. докл. Всес. симп. Минск, 1990. С. 90-91.
30. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М., 1987.
31. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. 2-е изд., испр. и доп. Л., 1991.
32. Сидорова И.С., Пиддубный М.И., Макаров И.О. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных // Акуш. и гинек. 1995. № 2. С. 46-48.
33. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа (обзор литературы) // Гинекология. 2000. Т. 2. № 5.
34. Сметник В.П., Кушлинский Н.Е., Чернуха Г.Е., Герштейн Е.С. Рецепторы эпидермального фактора роста при аденоматозной гиперплазии эндометрия и влияние терапии агонистами гонадотропин-релизинг гормона // Акуш. и гинек. 1999. № 3. С. 43-47.
35. Старцева Н.В. Клиническая и иммунологическая диагностика генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1982.
36. Стрижаков А.Н. Научные достижения и перспективы изучения проблемы генитального эндометриоза // Тез. докл. VI съезда акушеров-гинекологов РСФСР. М., 1987. С. 192-194.
37. Тепермен Д. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
38. Эль Адлах Аббдуль Вахаб Хамид. Состояние эстроген- и прогестерон- рецепторных систем эндометриоидных гетеротопий: Комбинированное лечение наружного эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
39. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практ. рук. для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна. М., 2006.
40. Adesanya O.O, Zhou J, Bondy C.A, Clin J. Endocrinol. Metab. 1996.Vol. 80. P. 1967-1974.
41. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas // Reprod. Endocrinology. 1996. Vol. 14. № 3. P. 270-280.
42. Andersen J. Factors in fibroid growth// Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. 1998. Vol. 12. № 2. P. 225-243.

43. Banu S.K., Arosh J.A., Govindarajulu P., Aruldhass M.M. *Endocr. Res.* 2001. Vol. 27. № 4. P. 447-463.

44. Banu K.S., Govindarajulu P., Aruldhass M.M. Testosterone and estradiol have specific differential modulatory effect on the proliferation of human thyroid papillary and follicular carcinoma cell lines independent of TSH action // *Endocr. Pathol.* 2001. Vol. 12. № 3. P. 315-327.

45. Banu K.S., Govindarajulu P., Aruldhass M.M. Testosterone and estradiol up-regulate androgen and estrogen receptors in immature and adult rat thyroid glands in vivo // *Steroids*. 2002. Vol. 67. № 13-14. P. 1007-1014.

46. Banu K.S., Aruldhass M.M. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in Wistar rats // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2002. Vol. 110. № 1. P. 37-42.

47. Baserga R. The biology of cell reproduction. Cambridge (MA), 1985. P. 46-58.

48. Bergeron C., Ferecny A., Shyamala G. // *Lab. Invest.* 1998. Vol. 58. № 3. P. 338-345.

49. Bergqvist A. Steroid receptors in endometriosis // *Modern Approaches to endometriosis* / Ed. by E. Thomas, J. Rock. Dordrecht; Boston; London, 1991. P. 33-55.

50. Berkman R.A., Merrill M.J., Reinhold W.C. et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. P. 153-159. **51.**

Berse B., Brown L.F., Van De Water L. et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages and tumors // *Mol. Biol. Cell.* 1992. Vol. 3. P. 211-220.

52. Bulun S.E., Fang Z., Imir G. et al. Aromatase and endometriosis // *Semin. Reprod. Med.* 2004. Vol. 22. № 1. P. 45-50.

53. Burrow G. // *Endocr. Rev.* 1993. Vol. 14. P. 194.

54. Carpenter G., Cohen S. Epidermal growth factor // *Annu Rev. Biochem.* 1979. Vol. 48. P. 193-216.

55. Climent S., Refetoff S., Robaye B. et al. Low TSH requirement and goiter in transgenic mice overexpressing IGF-I and IGF-Ir receptor in the thyroid gland // *Endocrinol.* 2001. Vol. 142. № 12. P. 5131-5139.

56. Coldzieher J.W., Green J.A. The polycystic ovary: Clinical and histologic features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1962. Vol. 22. P. 325-338.

57. DiAugustine R.P., Petrusz P., Bell G.I. et al. Influence of estrogens on mouse uterine epidermal growth factor precursor protein and messenger ribonucleic acid // *Endocrinol.* 1988. Vol. 122. № 6. P. 2355-2364.

58. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-I in gynaecology and obstetrics: update 2002 // *Maturitas*. 2002. Vol. 41. № 1. P. 65-83.

59. Egawa C., Miyoshi Y., Iwao K., Shiba E., Noguchi S. Quantitative analysis of estrogen receptor-alpha and -beta messenger RNA expression in normal and malignant thyroid tissues by real-time polymerase chain reaction // *Oncology*. 2001. Vol. 61. № 4. P. 293-298.

60. Erickson G.H., Magoffin D.A., Cragun J.R., Chang R.J. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 70. P. 894-902.

61. Eszlinger M., Krohn K., Kratzsch J. et al. Growth factor expression in cold and hot thyroid nodules // *Thyroid*. 2001. Vol. 11. № 2. P. 125-135.

62. Fedele L., Arcaini L., Bianchi S. et al. Comparison of cyproteron acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis // *Obstet. Gynecol.* 1989. Vol. 73. P. 1000-1004.

63. Frey C.H. The familial occurrence of endometriosis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1957. Vol. 73. P. 418.

64. Fujimoto N., Jinno N., Kitamura S. Activation of estrogen response element dependent transcription by thyroid hormone with increase in estrogen receptor levels in a rat pituitary cell line, GH3 // *J. Endocrinol.* 2004. Vol. 181. № 1. P. 77-83.

65. Gurates B., Bulun S.E. Endometriosis: the ultimate hormonal disease // *Semin. Reprod. Med.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 125-134.

66. Hana V., Murphy L.J. Interdependence of Epidermal Growth factor and Insulin-Like Growth Factor-I expression in the mouse uterus // *Endocrinol.* 1994. Vol. 135. № 1. P. 107-112.

67. Haney A.F. The pathogenesis and etiology of endometriosis // *Modern Approaches to endometriosis* / Ed. by E. Thomas, J. Rock. Dordrecht; Boston; London, 1991. P. 3-19.

68. Hayman M.J., Enrietto P.J. // *Cancer. cells*. 1991. Vol. 3. № 8. P. 302-307.

69. Ho S.P., Tan K.T., Pang M.W., Ho T.H. // *Singapore Med. J.* 1997. Vol. 38. № 1. P. 11-15.

70. Hsieh Y.Y., Chang C.C., Tsai F.J. et al. Estrogen receptor alpha dinucleotide repeat and cytochrome P450c17alpha gene polymorphisms are associated with susceptibility to endometriosis // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 3. P. 567-572.

71. Huang J., Shi Y.F., Zhou C.Y. Expressions of aromatase P450 and estrogen receptor in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and their correlation with endometriosis // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005. Vol. 40. № 3. P. 171-174.

72. Iglesias P., Bayon C., Mendez J. et al. Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction // *Thyroid*. 2001. Vol. 11. № 11. P. 1043-1048.

73. Jacobson D. Hormonal regulation of mammary gland growth // *Milk: the mammary glands and its secretion*. N. Y., 1961. P. 127-162.

74. Kaku T., Tsukamoto N., Hashisuga T., Tsuruchi N. et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia // *Gynecol. Oncol.* 1996. Vol. 60. № 1. P. 22-25.

75. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T. et al. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions // *Mod. Pathol.* 2003. Vol. 16. № 5. P. 437-444.

76. Kennedy S. The genetics of endometriosis // *J. of Reprod. Med.* 1998. Vol. 43. P. 263-268.

77. Kennedy S., Moen M., Mardon H. et al. The Oxford Endometriosis gene study // *Int. J. Gyn. and*

Obstet. 1994. Vol. 46. № 2. P. 114.

78. *Kitawaki J., Kado N., Ishihara H. et al.* Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2002. Vol. 83. № 1-5. P. 149-155.

79. *Kubista E., Muller G., Spona J.* Die konservative therapie der Mastopathie // Zbl. Gynecol. 1983. Vol. 105. № 18. P. 1153-1162.

80. *Lacassagne A.* Apparation de cancers de la mamelle chez le souris male, soumise a des injections de folliculine // C. r. Acad. Sci. Ser. 1932. Vol. 195. № 10. P. 630-632.

81. *Lamote I, Meyer E., Massart-León A.M., Burvenich C.* Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution // Steroids. 2004. Vol. 69. № 3. P. 145-159.

82. *Lewy-Trenda I.* Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions // Pol. J. Pathol. 2002. Vol. 53. № 2. P. 67-72.

83. *Manole D., Schildknecht B., Gosnell B. et al.* Estrogen promotes growth of human Thyroid tumor cells by different molecular mechanisms // Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 3. P. 1072-1077.

84. *Marti U., Ruchti C., Kdmpf J. et al.* Nuclear localization of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptors in human thyroid tissues // Thyroid. 2001. Vol. 11. № 2. P. 137-145.

85. *Mawson A., LaiA., Carroll J.S. et al.* Estrogen and insulin/IGF-1 cooperatively stimulate cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells through differential regulation of c-Myc and cyclin D1 // Mol. Cell. Endocrinol. 2005. Vol. 229. № 1-2. P. 161-173.

86. *MillerA.A.* Etiology and risk factors in breast cancer // Current respectives in breast cancer. S.I.: New Deli, 1988. P. 91-96.

87. *Miyagawa A., Yuba Y., Haga H. et al.* Fibrous tumor of the breast in a postmenopausal woman receiving estrogen // Pathol. Int. 2001. Vol. 51. № 2. P. 123-126.

88. *Murphy L.J., Ghahary A.* Uterine insuline-like growth factor-1: Regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation // Endoc. Rev. 1990. Vol. 11. № 3. P. 443-452.

89. *Panpanit A., Muttarak M., Pongsatha S. et al.* Mammographic change in hysterectomized women on 0.625 mg/day of conjugated equine estrogen // J. Med. Assoc. Thai. 2004. Vol. 87. № 2. P. 126-130.

90. *Robin C, Jungers J.* Epidemiolog/e des affections mammaires // Rev. Med. Bruxelles. 1982. Vol. 3. № 9. P. 629-636.

91. *Shaw R.W.* Evaluation of treatment with gonadotropin - releasing hormone analogues // Endometriosis: Current Understanding and Management / Ed. by R.W. Shaw. Glasgow, 1995. P. 206-234.

92. *Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S. et al.* Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor // Endocrinol. 2004. Vol. 145. № 7. P. 3265-3272.

93. *Tramontano D., Moses A.C., Ingbar S.H.* The role of adenosine 3', 5'-monophosphate in the regulation of receptors for thyrotropin and insulin-like growth factor I in the FRTL5 rat thyroid follicular cell // Ibid. 1988. Vol. 122. № 1. P. 133-136.

94. *Tramontano D, Moses A.C, Veneziani B.M. et al.* Adenosine 3', 5'-monophosphate mediates both the mitogenic effect of thyrotropin and its ability to amplify the response to insulin-like growth factor I in FRTL5 cells // Ibid. P. 127-132.

95. Understanding and Managing Endometriosis Advances in reseach and practice: The Proc. of the 6-th World Congr. of Endometriosis. Quebec, 1999. P. 278.

96. *Valle L.D., Ramina A., Vianello S. et al.* Potential for estrogwn synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 3702-3709.

97. *Vasudevan N., Ogawa S., Pfaff D.* Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity // Physiol. Rev. 2002. Vol. 82. № 4. P. 923-944.

98. *Vidal S., Cameselle-Teijeiro J., Horvath E. et al.* Effect of protracted estrogen administration on the thyroid of Ames dwarf mice // Cell. Tissue Res. 2001. Vol. 304. № 1. P. 51-58.

99. *Waksmaski B., Dudkiewicz J., Dabrowski S.* Medical University of Silesia, Katowice, Poland. Function of insulin-like growth factor (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-1) in pathological proliferation of endometrium // Wiad Lek. 2001. Vol. 54. № 11-12. P. 656-661.

100. *Walker M.D., Kaye A.M., Fridlander B.R.* Age-depend stimulation by estradiol 17-в of DNA polymerase in immature rat uterus // FEBS Lett. 1992. P. 25.

101. *Wang J., Grunler J., Lewitt M.S.* Gender-specific pattern of insulin-like growth factor-binding protein-3 protease activity in mouse thyroid // Endocrinology. 2004. Vol. 145. № 3. P. 1137-1143.

102. *Woodburn J.R.* The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy // Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 82. P. 241-250.

103. *Wypych K., Kulick R., Wypych P.* Hormonal abnormalities in women with breast cysts // Ginekol. Pol. 2002. Vol. 73. № 11. P. 1117-1125.

104. *Yarden R.I., Wilson M.A., Chrysogelos S.A.* Estrogen suppression of EGFR expression in breast cancer cells: a possible mechanism to modulate growth // J. Cell Biochem. Suppl. 2001. Vol. 36. P. 232-246.

Статья принята к печати 21 февраля 2007 г.

