

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

**А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева,
С.Л. Стуканов, О.Н. Асадчикова**

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Изучено состояние гормонального и энергетического статуса у 138 пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Проведена сравнительная характеристика гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, эстроген, прогестерон, тестостерон, пролактин, SHBG), энергетического статуса (лептин, грелин, инсулин), состояния углеводного и липидного обменов у пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома и без него. У больных с метаболическим синдромом изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогемии (72 %), гипертестостеронемии (65 %), гиперинсулинемии (81 %), гиперлептинемии (68 %). Отмечается повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение содержания ФСГ и прогестерона. Выявлены значительные изменения углеводного и липидного обменов. Описаны возможные механизмы гормональных взаимодействий, лежащих в основе патологических процессов эндометрия.

Ключевые слова: эндометрий, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, лептин, гормональный баланс, энергетический баланс.

HORMONAL-METHABOLIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

*A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, N.V. Bochkareva, S.L. Stukanov, O.N. Asadchikova
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Hormonal and energetic status was studied in 138 patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The comparative analysis of hormonal status (LH, FSH, estrogen, progesterone, testosterone, prolactin, SHBG), energetic status (leptin, grelin, insulin) and the assessment of lipid and carbohydrate metabolisms were carried out for patients with proliferative processes in the endometrium with the evidence of metabolic syndrome and without it. The study showed that the changes in hormonal status were characterized by a high frequency of disturbances with development of hyperestrogenemia (72 %), hypertestosteronemia (65 %), hyperinsulinemia (81 %) and hyperleptinemia (68 %). Moreover, the LH level and LH/FSH index were increased and FSH and progesterone levels were decreased. Significant changes in both carbohydrate (hyperinsulinemia, insulin resistance) and lipid (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) metabolisms were revealed. Mechanisms of hormonal correlations which underlie pathological endometrial process were suggested. Further investigations are required to individually prognosticate endometrial cancer process and to form the groups at high risk for endometrial cancer based on the assessment of hormonal and energetic balances, as well as to correct properly metabolic disorders in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

Key words: endometrium, hyperinsulinemia, insulin resistance, leptin, hormonal balance, energetic balance.

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место по частоте среди опухолей женских половых органов в развитых странах и второе место в развивающихся странах. За последние 20 лет заболеваемость РЭ в России увеличилась в 2 раза и составляет 28,5 случая на 100 тыс. населения. Наличие нейроэндокринных нарушений (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) относят к факторам риска развития рака эндометрия [1, 13, 15, 16]. Высокая частота РЭ

у женщин на фоне метаболического синдрома (МС) обуславливает необходимость изучения гормонально-метаболических параллелей у больных раком эндометрия [8]. Риск возникновения РЭ на фоне метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза [4]. Это обусловлено усугублением инсулинорезистентности, лептинорезистентности, возрастанием продукции андрогенов яичниками, формированием стойкой ановуляции, и, как следствие, прогрессировании

ем патологических изменений в эндометрии [1, 21]. Механизмами, опосредующими влияние МС на развитие РЭ, являются способность инсулина стимулировать активность ароматазы, повышать активность инсулиноподобных факторов роста и подавлять экспрессию ИФР-связывающих белков в ткани эндометрия, усиливать стероидогенез в яичниках, снижать в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды [1, 19]. Следовательно, только комплексный подход с учетом сложных взаимоотношений стероидных, гипоталамических и метаболических гормонов позволит углубить представление о некоторых эндокринных факторах, способствующих возникновению гиперпластических процессов и РЭ [3, 4, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гормонального и энергетического статуса у больных с пролиферативными процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 138 пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии. В первую группу вошли 78 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы эндометрия. Вторую группу составили 60 пациенток с гиперпластическими изменениями в эндометрии. Для изучения особенностей патологических изменений эндометрия в зависимости от общего статуса пациентки сравниваемых групп были разделены на 2 подгруппы: с наличием метаболического синдрома (1а и 2а) и без него (1б и 2б).

Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}$. Исследование углеводного обмена проводилось путем определения уровня инсулина натощак, глюкозы крови натощак глюкозооксидазным методом на анализаторе «THERMO LABSYSTEMS». Исследование липидного обмена – определение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Конелаб 20». Гормональные исследования – определение лютеинизирующего

гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона, прогестерона, инсулина, лептина, грелина, уровня сексостероидсвязывающего глобулина – проводились методом иммуноферментного анализа. Концентрацию гормонов определяли с помощью методов радиоиммунного анализа и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «CIS Bio Int.» (Франция) и «Immunoteh» (Чехия). Подсчет радиоактивности полученных проб осуществляли на гамма-счетчике «Clini Gamma» (LKB, Швеция). Расчет содержания гормонов в образцах сыворотки крови проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя наборов. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ «Excel 2000», «Statistica 6.0». Результаты представлены в таблицах в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – ошибка среднего. При статистической обработке результатов использовали следующие методы: критерий Шапиро-Вилкс – для оценки распределения; критерий Стьюдента – для оценки достоверности различий между группами при нормальности распределения признака; критерий Манна-Уитни – для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака; односторонний критерий Фишера – для оценки значимости различий между группами по качественным признакам.

Результаты исследования

Средний возраст больных в группах значительно не различался и составил $52,12 \pm 0,64$ и $54,21 \pm 0,89$ года соответственно. В первую «а» группу вошли 52 больные раком эндометрия с метаболическим синдромом, у которых среднее значение ИМТ составило $36,8 \pm 0,45$, в 1б группу – 26 больных раком эндометрия без метаболического синдрома, среднее значение ИМТ – $27,5 \pm 21$ кг/м. Во 2а группе ИМТ составил $39,1 \pm 0,78$, во 2б – $25,9 \pm 0,54$.

При анализе метаболического статуса у пациенток исследуемых групп было выявлено (табл. 1), что содержание ХС у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома было достоверно выше по сравнению с больными

Таблица 1

Характеристика метаболического статуса (M±m)

Показатель	Рак эндометрия		Гиперплазия эндометрия	
	Группа 1а (n=52)	Группа 1б (n=26)	Группа 2а (n=32)	Группа 2б (n=28)
ХС, ммоль/л	6,45±0,99*	4,45±0,86	5,73±0,32	4,12±0,99
ТГ, ммоль/л	2,32±0,65*	0,81±1,10	1,96±0,57**	0,68±0,67
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,89	1,54±0,97	1,21±0,43	1,32±0,45
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,51±0,99*	2,65±1,11	3,58±0,66	3,02±0,51
Гликемия натощак, ммоль/л	5,9±0,75*	3,46±0,75	4,8±0,63	3,6±0,89

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с больными РЭ без МС (p<0,05); ** – различия статистически значимы по сравнению с больными ГП без МС (p<0,05).

Таблица 2

Характеристика гормонального статуса (M±m)

Показатель	Рак эндометрия		Гиперплазия эндометрия	
	Группа 1а (n=52)	Группа 1б (n=26)	Группа 2а (n=32)	Группа 2б (n=28)
ЛГ, ЕД/мл	16,3 ± 3,6	15,31 ± 3,3	15,43 ± 4,81	14,98 ± 3,8
ФСГ, ЕД/мл	40,93 ± 0,59*	62,15 ± 1,5	52,43 ± 5,87	58,9 ± 23,92
ЛГ/ФСГ	0,39 ± 0,035*	0,24 ± 0,069	0,29 ± 0,012	0,25 ± 0,05
ПрЛ, нг/мл	7,2 ± 1,19*	4,75 ± 3,34	9,85 ± 2,7	7,88 ± 2,76
Эстрадиол, нмоль/л	174,29 ± 20,35	172,9 ± 32,7	187,21 ± 4,98	165,6 ± 8,44
SHBG, нмоль/л	44,9 ± 7,73*	81,6 ± 11,76**	51,8 ± 8,95	58,9 ± 7,58
Прогестерон, нг/мл	0,525 ± 0,51***	0,55 ± 0,41***	0,95 ± 0,54	1,0 ± 0,18
Тестостерон, нг/мл	1,74 ± 1,17*	1,07 ± 0,17	1,7 ± 1,6**	0,56 ± 0,12

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с больными РЭ без МС (p<0,05); ** – различия статистически значимы по сравнению с больными ГП без МС (p<0,05); *** – различия статистически значимы по сравнению с больными ГП с МС (p<0,05).

ми РЭ без МС и пациентами с гиперпластическими процессами в эндометрии на фоне МС (p=0,015). Уровень ТГ в группе РЭ с МС был в 2 раза выше, чем при ГП с МС, и практически в 4 раза выше, чем в группе больных РЭ без МС. Уровень ХС-ЛПВП в группах РЭ и ГП на фоне МС был несколько ниже, чем у пациенток без МС, тогда как показатель ХС-ЛПНП в группе РЭ с МС был значимо выше, чем у больных РЭ без МС. Уровень гликемии при РЭ с МС был достоверно выше, чем у больных РЭ без МС.

Таким образом, для больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома характерны значительные нарушения липидного обмена, которые характеризуются более высокими показателями содержания в сыворотке крови атерогенных фракций липидов (холестерин, ХС-ЛПНП) и низкими показателями антиатерогенных фракций (ХС-ЛПВП). Увеличение уровня гликемии натощак в исследуемых группах является серьезным фактором риска развития нарушений углеводного обмена. У больных с ГП на фоне

метаболического синдрома выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения.

При оценке гормонального статуса в исследуемых группах было выявлено, что содержание лютеотропного гормона у пациенток с РЭ на фоне МС было выше, чем у больных РЭ без метаболического синдрома, а в группе с гиперпластическими процессами на фоне МС значимо выше, чем при ГП без метаболического синдрома (табл. 2).

Уровень фолликулостимулирующего гормона у пациенток с РЭ на фоне МС был ниже, чем при раке без метаболического синдрома. Индекс ЛГ/ФСГ был достоверно выше в группе пациенток с РЭ на фоне метаболического синдрома в сравнении с группой РЭ без метаболических расстройств. Уровень тестостерона у пациенток РЭ с метаболическим синдромом был выше, чем у больных РЭ без метаболического синдрома, и практически не различался в группах РЭ и ГП без метаболического синдрома, тогда как уровень прогестерона был статистически значимо ниже у пациенток с РЭ и ГП на фоне

Таблица 3

Характеристика уровня гормонов метаболического баланса ($M \pm m$)

Показатель	Рак эндометрия		Гиперплазия эндометрия	
	Группа 1а (n=52)	Группа 1б (n=26)	Группа 2а (n=32)	Группа 2б (n=28)
Инсулин, МЕ/мл	35,25 $\pm$ 0,29*	14,49 $\pm$ 0,56	29,83 $\pm$ 0,39	14,82 $\pm$ 0,19
Лептин, нг/мл	87,45 $\pm$ 0,65	16,81 $\pm$ 2,10**	72,56 $\pm$ 0,77	15,68 $\pm$ 0,67
Грелин, нг/мл	105,11 $\pm$ 0,79	104,54 $\pm$ 0,88	106,23 $\pm$ 0,45	105,32 $\pm$ 0,89

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с больными РЭ без МС ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с больными ГП с МС ($p < 0,05$).

метаболического синдрома по сравнению с группами РЭ и ГП без метаболических расстройств ($p = 0,045$). Содержание пролактина было достоверно выше в группах пациенток с ГП на фоне МС при сравнении с больными РЭ с метаболическим синдромом и в 2 раза выше в сравнении с группой РЭ без метаболического синдрома. Уровень эстрадиола был выше в группе ГП на фоне метаболического синдрома по сравнению с пациентками РЭ. Что касается уровня SHBG, то наибольшие показатели были выявлены в группах больных раком эндометрия без МС, а наименьшие в группе РЭ с метаболическим синдромом. Анализ особенностей гормонального статуса выявил, что у больных РЭ и ГП с метаболическим синдромом отмечалась гипертестостеронемия в 65 %, гипопрогестеронемия – в 71 %, гиперпролактинемия – в 58 % случаев, а также повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение уровня SHBG и ФСГ по сравнению с больными без МС.

Анализ уровня гормонов энергетического статуса выявил, что уровень инсулина был в 2,5 раза больше в группе больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома по сравнению с РЭ без метаболических нарушений, а у пациенток с ГП на фоне МС в 2 раза выше, чем в группе ГП без метаболического синдрома (табл. 3). В группе больных РЭ с метаболическими нарушениями уровень лептина был выше, чем у больных ГП с МС, и в 6 раз выше, чем в группах РЭ и ГП без метаболического синдрома. При этом отмечался большой диапазон колебания лептина внутри группы РЭ на фоне метаболического синдрома – от 21,65 до 120,67 нг/мл.

Таким образом, для больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома характерна высокая частота гиперинсулинемии, гиперлептинемии,

тогда как показатели грелина во всех группах были в среднем идентичны.

У большинства больных раком эндометрия вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдаются нарушения в гормональной и энергетической системах [2, 3]. Согласно полученным данным показатели гормонального статуса у пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома значительно отличаются от аналогичных показателей в случае отсутствия метаболического синдрома. Выяснилось, что изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием состояния гиперэстрогении, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии. Кроме того, отмечается повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ и снижение содержания ФСГ. Гиперэстрогения у пациенток на фоне метаболического синдрома обусловлена более активным метаболизмом половых стероидных гормонов в жировой ткани вследствие усиления периферической конверсии эстрона, а также за счет снижения выработки SHBG в печени [1, 8]. Как известно, при метаболическом синдроме за счет избыточной массы тела происходит усиление внегонадного образования эстрона из андрогенов и ингибирование циклической секреции ЛГ. Об относительной гиперэстрогении у больных РЭ и ГП с МС свидетельствует достаточно выраженное снижение уровня прогестерона, что созвучно ранее полученным данным [6]. Повышение уровня эстрогенов, и прежде всего неактивной фракции эстрона, приводит к гиперсенситизации аденогипофиза по отношению к люлиберину, увеличивает продукцию гипоталамусом и самого люлиберина, вследствие чего повышается уровень ЛГ, нарушается

соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ, что приводит к повышению продукции андрогенов и нарушению фолликулогенеза. Нарушение стероидогенеза и изменение уровня ЛГ и SHBG вызывают также гипертестостеронемия за счет повышения свободного тестостерона крови при нормальной секреции кортизола и АКТГ у женщин на фоне метаболического синдрома [9, 14].

По данным литературы, патогенез метаболического синдрома может быть представлен как последовательность изменений в жировой ткани, печени и мышцах в отличие от существовавшей ранее концепции, отводившей основную роль интраабдоминальной жировой ткани. Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с пролиферативными процессами на фоне МС отмечается значительное повышение уровня атерогенных фракций липидов (холестерина, ХС-ЛПНП). Активность липосинтетических ферментов обуславливает развитие триглицеридемии. Наиболее значительным изменениям в липидном обмене у женщин с МС подвергается фракция холестерина, как регулятора жидкости биослоя клеток, усиливается микросвязь биослоя. Встраивание холестерина в мембраны клеток вызывает изменение их структуры и активности ферментов [5, 12, 20].

У пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома отмечено изменение не только липидного спектра крови, но и углеводного обмена. В этом процессе доминирующая роль принадлежит неферментативному аутоокислительному гликолизированию и окислительному стрессу [10]. У пациенток с МС отмечена выраженная инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия. Согласно данным литературы, инсулинорезистентность развивается последовательно – сначала в печени и мышцах, и только при накоплении большого количества липидов в адипоцитах, увеличении их размеров происходит развитие инсулинорезистентности в жировой ткани [15, 16, 20]. Выявленное нарастание уровня инсулина и инсулинорезистентности происходит параллельно с увеличением ИМТ и абдоминального типа ожирения и, возможно, является причиной повышения уровня тестостерона и лептина.

Известно, что гиперинсулинемия обуславливает нарушения секреторной динамики ЛГ, что подтверждается наличием инсулиновых рецепторов в гипофизе и стимуляцией секреции гонадотропинов в ответ на введение инсулина [7, 9]. Состояние гиперинсулинемии вызывает преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции, а стимулирующее взаимодействие инсулина с ЛГ является одним из ключевых параметров пролиферации эндометрия [17]. Кроме того, гиперсекреция ЛГ и инсулина приводит к дисрегуляции андроген-продуцирующих ферментов и повышению выработки андрогенов яичниками и надпочечниками, с развитием гипертестостеронемии и дегидроэпиандростеронемии [14, 18].

Исследования последних лет позволили идентифицировать инсулинозависимый гормон – лептин. Динамика его уровня в значительной степени коррелирует с тяжестью метаболических расстройств и с концентрацией в организме соматотропного гормона. В настоящее время исследуются механизмы влияния лептина на формирование пролиферативных процессов в эндометрии [7, 11]. В представленном исследовании показано, что в патогенезе пролиферативных процессов на фоне метаболического синдрома лептин играет существенную роль, оказывая, вероятно, либо прямое воздействие на рецепторы лептина в яичниках, либо опосредованное, через метаболические нарушения и инсулинорезистентность [13]. Кроме того, выявлено, что повышение уровня лептина в крови у пациенток с метаболическим синдромом взаимосвязано с увеличением атерогенных фракций липидов и снижением ХС-ЛПВП. Это свидетельствует о возможности прямого влияния лептина на метаболизм углеводов и жиров. Взаимосвязь гиперлептинемии и гипертриглицеридемии характеризует энергетический резерв жировой ткани, основного источника синтеза лептина и триглицеридов в организме, так как известно, что синтез лептина в адипоцитах непосредственно связан с содержанием в них триглицеридов.

Таким образом, состояние гормонального гомеостаза и энергетического баланса у больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома

характеризуется высокой частотой нарушений с развитием состояния гипертестостеронемии, гипопрогестеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, что свидетельствует о наличии гормонально-метаболических параллелей у больных с пролиферативными процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сибирский онкологический журнал. 2007. Прил. № 1. С. 5–8.
2. Беляков Н.А. Ожирение. СПб.: Издательский дом «СПбМАПО», 2003.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
5. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Селиванова А.В. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена // Терапевтический архив. 2004. № 12. С. 20–24.
6. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирения: Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии // Consilium Medicum 2004. Т. 6, № 9.
7. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 7. С. 451–458.
8. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск: Изд-во НТЛ, 2003. 114 с.
9. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Гуляева Л.Ф. и др. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск: Изд-во НТЛ, 2007. 184 с.
10. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Практическая гинекология. 1999. № 1. С. 1.
11. Кузнецова И.В., Томилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 4, № 5. С. 58–63.
12. Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек // Нефрология. 2005. Т. 9, № 1. С. 9–19.
13. Манухин И.Б., Геворкян М.А. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 1999. № 4. С. 7–13.
14. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Практическая гинекология: клинические лекции: Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 6.
15. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 330 с.
16. Серов В.Н., Кан Н.И. Ожирение и репродуктивное здоровье // Проблемы репродукции. 2004. № 3. С. 16–19.
17. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
18. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины // Гинекология. 2005. Т. 1, № 7. С. 51–53.
19. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2001 г. М., 2002. 176 с.
20. Balen A.H. et al. Polycystic ovary syndrome. London and New York: «Taylor&Francis», 2005.
21. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia.: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS, 2003. P. 378–398.

Поступила 29.12.08