
МЕДИЦИНА

УДК 618.14-005.1

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

© 2011 г. В.О. Андреева, А.А. Маишталова, В.А. Линде

Ростовский научно-исследовательский институт
акушерства и педиатрии,
ул. Мечникова, 43, г. Ростов-на-Дону, 344012

Rostov Scientific Research Institute
of Obstetrics and Pediatrics,
Mechnicov St., 43, Rostov-on-Don, 344012

Для определения роли факторов роста в патогенезе маточных кровотечений пубертатного периода (МКПП) мы провели исследование гормонального статуса, а также определили сывороточное содержание ИФР-1, ИФР-1СП, СЭФР, ЭФР в двух группах пациенток: с МКПП (I группа) и здоровых девочек (контрольная группа). У пациенток с МКПП выявлена активация гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, высокое сывороточное содержание свободной формы ИФР-1, снижение уровня СЭФР и гиперплазия эндометрия (по данным УЗИ). Высокий уровень свободной формы ИФР-1 и низкие показатели сывороточного содержания СЭФР могут свидетельствовать о системной дисрегуляции процессов циклического ангиогенеза, что приводит к нарушению фолликулогенеза в яичниках и активации пролиферативных процессов в эндометрии.

Ключевые слова: маточные кровотечения пубертатного периода, факторы роста, гиперплазия эндометрия.

To estimate a role of disorder of systemic growth factors production in pathogenesis of pubertal uterine bleeding, we have researched the hormonal status, and also have defined IGF-1, IGF-1BP, VEGF, EGF in two groups of patients - with uterine bleedings (I group) and healthy girls (control group). Activation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis, high serum free IGF-1, endometrium hyperplasia (according to ultrasound) and a decreasing of VEGF at patients with uterine bleeding were revealed. High level of free IGF-1 and low serum VEGF can testify about a systemic dysregulation processes of cyclic angiogenesis that leads to the folliculogenesis disorder in ovaries and activation of proliferative processes in endometrium.

Keywords: uterine bleedings in puberty, growth factors, endometrium hyperplasia.

В последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост гормонозависимой патологии, в том числе гиперпластических процессов эндометрия у женщин раннего репродуктивного возраста [1]. Основными клиническим проявлениями гиперплазии эндометрия являются маточные кровотечения. У 85 % пациенток маточные кровотечения, начавшиеся в пубертатном периоде (МКПП), носят рецидивирующий характер в последующие годы их жизни. Женщины, имевшие в анамнезе МКПП, в дальнейшем нередко страдают первичным бесплодием, у 8 % отмечается невынашивание беременности, и лишь каждая десятая благополучно рождает ребенка [2]. В настоящее время МКПП встречаются чаще, чем у каждой второй девочки с нарушением менструальной функции, и составляют вторую причину (после воспалительных заболеваний) по обращаемости к гинекологу [2]. Таким образом, несмотря на длительную историю изучения, данная нозология не потеряла свою актуальность для дальнейшего исследования.

Патогенез МКПП обусловлен комплексом нейро-эндокринных, метаболических и иммунных нарушений, среди которых основное место ранее отводилось феномену относительной или абсолютной гиперэстрогении [2]. Относительная гиперэстрогения в пубертатном периоде обусловлена недостаточностью или отсутствием лютеиновой фазы цикла, что приводит к нарушению процессов секреторной трансформации и развитию гиперплазии эндометрия [3].

В настоящее время в России и за рубежом проводятся исследования роли факторов пролиферации в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия [4]. Основными модуляторами клеточного роста, обладающими выраженными митогенными свойствами в тканях матки и яичников, являются ИФР-1, ЭФР и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР). Ангиогенез рассматривается как ключевой фактор в развитии опухолевых процессов, но в норме в яичниках и эндометрии ежемесячно происходят циклические изменения и развитие новых микрососудов из уже существующих – циклический ангиогенез [5]. В других неповрежденных тканях взрослого человека ангиогенез не выявляется. Основными индукторами процесса ангиогенеза являются СЭФР, ангиогенин и основной фактор роста фибробластов (ФРФ-2).

Экспрессия СЭФР выявляется только в хорошо васкуляризованных тканях: кистах яичника, «зрелых» фолликулах, желтых телах в фазе васкуляризации, в эпителии маточных труб, в гладкомышечных клетках и воротах яичника. Изменение процессов циклического ангиогенеза приводит к неадекватной васкуляризации фолликулов, что нарушает их рост и может способствовать как атрезии, так и персистенции на различной стадии зрелости, вплоть до кистообразования. Экспрессия СЭФР не наблюдается в атретичных фолликулах и дегенерирующем желтом теле [6]. При неадекватной васкуляризации желтого тела развивается недостаточность лютеиновой фазы, приво-

дящая к различной акушерско-гинекологической патологии, ассоциированной с дефицитом прогестерона.

В исследованиях R. Barbieri подтверждена роль инсулина и инсулиноподобных факторов роста в регуляции функции яичников [7]. Оба вещества оказывают митогенный эффект, стимулируя пролиферацию клеток гранулезы, что, потенцируя эффект гонадотропинов, ведет к усилению стероидогенеза в яичниках [3]. Инсулин и ИФР-1 стимулируют синтез эстрадиола и прогестерона, индуцированный ФСГ, в клетках гранулезы и ЛГ-индуцированный синтез андростендиона в клетках теки и стромы [8, 9]. Отмечено прямое индуцирующее и активирующее влияние инсулина и ИФР-1 на ароматазу [8]. В обзоре В.А. Бурлева и С.В. Павлович приведены данные о том, что физиологическая концентрация ИФР-1 по эффективности стимуляции продукции эстрадиола не уступает ФСГ [10]. Следовательно, ИФР-1 и ФСГ действуют как синергисты в стимуляции продукции эстрадиола.

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) также оказывает митогенные эффекты и стимулирует клеточную пролиферацию фибробластов, кератиноцитов и эпителиальных клеток [9].

Существуют различные мнения о цикличности выработки факторов роста, совпадающей с фазами менструального цикла. В настоящее время доказаны изменения только экспрессии СЭФР в эндометрии в течение менструального цикла. Большинство авторов приводит результаты собственных исследований, свидетельствующие о том, что у женщин с нормальным менструальным циклом циркулирующий уровень ИФР-1 и ИФР-2 не имеет различий в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла [11], экспрессия ЭФР в эндометрии также не изменяется на протяжении менструального цикла [10].

Таким образом, научный интерес представляет дальнейшее исследование роли факторов роста в функционировании репродуктивной системы как в норме, так и при различных видах менструальной

дисфункции. Особую актуальность имеет изучение маркеров ангиогенеза и пролиферации при патологическом ритме менструаций в пубертате, что поможет усовершенствовать тактику ведения данной категории больных и профилактировать патологию репродуктивной системы в последующие возрастные периоды жизни женщины.

Материалы и методы исследования

Для определения роли нарушения системной продукции факторов пролиферации в патогенезе МКПП мы провели исследование гормонального статуса, а также определили содержание ИФР-1, ИФР-1СП, СЭФР, ЭФР в сыворотке крови в двух группах пациенток. Первую группу составляли 43 девочки с маточными кровотечениями в пубертатном периоде жизни. Полученные результаты сравнивались с группой контроля, состоящей из 20 здоровых девочек-подростков без нарушений менструального цикла. Группы были полностью сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Состав исследуемых групп представлен в табл. 1. Все пациентки и их родители дали добровольное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России.

Для оценки функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей проведено исследование сывороточных концентраций тропных гормонов гипофиза: лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), аденокортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), половых гормонов – эстрадиола (E_2), прогестерона (Pg), тестостерона (Ts), 17 гидроксипрогестерона (17 ГОП), свободных форм трийодтиронина (Т3св) и тироксина (Т4св), а также кортизола и пролактина. Применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland).

Таблица 1

Состав исследуемых групп*

Группа	Возраст, лет	Возраст менархе, лет	ИМТ, кг/м ²	Диагноз
I (n=43)	14 (15; 13)	11,6 (13,2; 10,9)	17,9 (21,5; 16,6)	Маточное кровотечение пубертатного периода (N92.2)
Контрольная (n=20)	15(15;14)	12,2 (13,5; 11)	20,1 (21,2; 19,6)	Пубертатный период (2 фаза)

* данные в исследуемых группах во всех таблицах представлены в формате Me (Kv 75, Kv 25).

Для изучения системной продукции факторов пролиферации нами проведен ИФА сывороточного содержания ИФР-1 (тест-система Diagnostic Systems Laboratories, Inc., USA), ИФР-1СП (Bioserv diagnostics, GmbH), СЭФР (Invitrogen Corporation, USA), ЭФР (Invitrogen Corporation, USA).

Забор крови и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого у пациенток I группы производили на 2-й день госпитализации утром (в 7-00) натощак, в

контрольной группе – однократно в интервале с 5 по 9-й день менструального цикла.

Для обработки статистических данных использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0, файл данных формировался в среде Excel 2003 с разделением по анализируемым группам. Статистическое обоснование различий между выделенными группами пациенток проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни при максимальном допустимом уровне вероятно-

сти ошибки первого рода $p = 0,05$. Данные в исследуемых группах даны в формате $Me (Kv 75 \%, Kv 25 \%)$.

Результаты и обсуждение

Оценка состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной функций. Анализ полученных результатов исследования показал, что гормональный статус девочек с МКПП характеризовался нормальными показателями гонадотропинов и их соотношения, тиреоидных гормонов и ТТГ, тестостерона и пролактина (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования гормонального статуса пациенток с МКПП (I группа) и здоровых девочек (контроль)

Показатель	I группа (n=43)	Контроль (n=20)
ЛГ, мМЕ/л	5,55 (9,4; 2,85)	6,1 (8,35; 5,35)
ФСГ, мМЕ/л	6,05 (7,8; 5,05)	6,5 (8,95; 5,25)
ЛГ/ФСГ	0,98 (1,28; 0,56)	1,11 (1,26; 0,93)
PrI, мМЕ/л	483 (631; 408,5)	480 (579,5; 423)
E 2, пг/мл	63 (73,5; 47,5)*	47 (60; 39,55)
Pg, нмоль/л	0,6 (1,6; 0,5)*	2,25 (3; 1,2)
АКТГ, нг/мл	60 (69; 24)*	23,9 (27; 21,15)
Cort, нмоль/л	681 (927; 546,5)*	544,5 (667,75; 492,5)
Ts, нг/мл	0,6 (0,8; 0,5)	0,47 (0,69; 0,4)
17 ГОП, нг/мл	1,4 (1,5; 1,2)*	0,81 (0,96; 0,7)
T3 св., нг/мл	2,6 (3,25; 2,2)	2,9 (3,55; 2,25)
T4 св., нмоль/л	16 (17,65; 14,8)	16 (17,55; 14,6)
ТТГ, мМЕ/л	1,7 (2,55; 1,2)	1,7 (2; 1,25)

* – условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$) с показателями контрольной группы девочек-подростков.

Уровень E_2 не выходил за границы нормативов (30–120 пг/мл), но был выше средних значений груп-

пы контроля в 1,34 раза ($p = 0,024301$). Сывороточное содержание прогестерона было в 3,75 раза ниже, чем в группе контроля (0,000001).

Учитывая, что у девочек с МКПП менструальные циклы были ановуляторными, повышение средних значений E_2 относительно группы контроля в сочетании с дефицитом прогестерона свидетельствовало об относительной гиперэстрогении. В том случае, когда уровень эстрогенов в плазме крови не превышает норму, а в органах-мишенях появляются изменения, характерные для гиперэстрогении, например гиперплазия эндометрия, это свидетельствует о так называемом феномене «относительной гиперэстрогении» [3]. Отсутствие овуляции и желтого тела сопровождается резкой недостаточностью синтеза гестагенов и длительным монотонным воздействием на гормонально зависимые органы только эстрогенов [12]. Стимулирующее действие E_2 вызывает пролиферацию эндометрия, в условиях дефицита прогестерона эндометрий не подвергается секреторной трансформации, что приводит к его гиперплазии.

Степень выраженности гиперпластических изменений эндометрия коррелирует с уровнем эстрогенов и длительностью их монотонного воздействия на органы-мишени [12]. Для определения размеров матки, яичников и толщины эндометрия мы провели УЗИ органов малого таза во всех группах пациенток. В контрольной группе все измеряемые параметры соответствовали нормативам для данного календарного возраста [3]. Яичники имели овоидную форму, средний уровень эхогенности, содержали фолликулы, диаметром 5–9 мм, что в совокупности с установленной толщиной эндометрия соответствовало норме для 5–7-го дня менструального цикла.

У пациенток I группы обращало на себя внимание увеличение толщины эндометрия в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$), что являлось проявлением феномена «относительной гиперэстрогении» (табл. 3).

Таблица 3

Размеры матки у пациенток клинических групп, см

Группа	Длина тела матки	Длина шейки матки	Соотношение тело/шейка	Ширина тела матки	Передне-задний размер	Толщина эндометрия
I (n=43)	4,65 (4,9; 4,2)	2,1 (2,4; 1,8)	2,21 (2,4; 1,9)	4,0 (4,2; 3,8)	3,2 (3,5; 2,9)	1,1 (1,5; 8,2) •
Контроль (n=20)	4,55 (4,7; 4,4)	2,0 (2,3; 1,9)	2,3 (2,6; 1,9)	3,9 (4,1; 3,8)	3,2 (3,4; 3,0)	0,5 (0,6; 0,4)

Примечание. • – условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$) с показателями контрольной группы девочек-подростков.

Средние значения АКТГ и кортизола у пациенток I группы превышали показатели здоровых девочек в 2,51 ($p = 0,003145$) и 1,25 раза ($p = 0,004672$) соответственно, что указывало на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Уровень тестостерона во всех исследуемых группах не выходил за пределы нормы и не различался с группой контроля.

Показатели 17-ГОП в I группе превышали нормативы (0,4 – 1,02 нг/мл) и показатели контрольной группы в 1,73 раза ($p = 0,000012$), что могло как сви-

детельствовать об активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, так и являться гормональным маркером неклассической формы 21-ОН-дефицита. Для исключения последнего проводилась проба с синактеном [12], во всех пробах результат был отрицательным, и диагноз врожденная дисфункция коры надпочечников не подтвержден. Повышение средних значений 17-ГОП могло свидетельствовать о наличии гиперандрогенной дисфункции яичников.

В начале 80-х гг. XX в. R. Barbieri впервые доказал, что в патогенезе овариальной гиперандрогении ведущую роль играет инсулинорезистентность [7]. Инсулин опосредованно через рецепторы различных факторов роста, в основном через ИФР-1, стимулирует продукцию андрогенов яичниками подобно ЛГ [7].

Уровень ИФР-1 и протейна, связывающего ИФР-1 в сыворотке крови пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода и здоровых девочек-подростков. В генезе гиперпластических процессов эндометрия наряду с нарушенным гормональным взаимодействием принимают участие ростовые факторы, модулирующие эффекты эстрогенов и оказывающие выраженные митогенные воздействия – ИФР-1, ЭФР и СЭФР.

Показатели ИФР-1 в сыворотке крови у пациенток с МКПП были ниже средних значений группы контроля в 1,42 раза ($p=0,009264$) и нижней границе нормативов – 394 – 920 нг/мл [13] (табл. 4).

Известно, что ИФР-1 циркулирует в крови в комплексе с ИФР-1СП [9, 11]. Роль ИФР-связывающих белков не до конца ясна, хотя известно, что почти все они участвуют в регуляции биодоступности ИФР, препятствуют связыванию ИФР с рецепторами и тем самым подавляют действие ИФР на клетки-мишени [9, 11]. Синтез ИФР-1СП, в свою очередь, регулируется эстрогенами, прогестероном, специфическими протеазами и самими ИФР. Исследуя сывороточный уровень ИФР-1СП, нами выявлена аналогичная ИФР-1 картина: в I группе данный показатель был в 2,13 раза ниже, чем в группе контроля ($p = 0,000125$) (табл. 4).

Таблица 4

**Уровень СЭФР, ЭФР, ИФР-1, ИФР-1СП
в сыворотке крови пациенток с МКПП (I группа)
и здоровых девочек (контроль)**

Показатель	I группа (n = 43)	Контроль (n = 20)
СЭФР, пг/мл	148,55 (235,05; 93,8) •	228 (466,7; 141,2)
ЭФР, пг/мл	447 (523,05; 357,8)	380,1 (502,4; 322,7)
ИФР-1, нг/мл	283,1 (357,9; 201,2) •	402,1 (498,03; 292,63)
ИФР-1СП, нг/мл	18,55 (33,4; 9,95) •	39,52 (57,82; 27,73)
ИсИФР-1	1375,1 (2790,7; 969,6) •	844,28 (1523,1; 650,7)

Примечание. • – условное обозначение статистически обоснованных различий ($p < 0,05$) с показателями контрольной группы девочек-подростков.

На фоне снижения уровня эстрадиола в сыворотке крови происходит стимуляция экспрессии ИФР-1СП в эндометрии, что значительно нивелирует пролиферативный эффект ИФР на эндометрий [11]. Следовательно, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении логично ожидать обратный эффект в виде усиления пролиферативных процессов в органах-мишенях. Косвенным подтверждением гормональной регуляции синтеза ИФР-1СП являются установленные корреляционные связи между ИФР-1СП и эстрадиолом ($c = 0,4$ при $p = 0,018019$), ИФР-1СП и ЛГ ($c = 0,4$ при $p = 0,006233$), ИФР-1СП и ТЗсв. ($c = -0,43$ при $p = 0,009301$) у пациенток с МКПП.

Исследование комплекса ИФР-1 – ИФР-1СП не дает информацию о концентрации свободной, биологически активной формы ИФР-1, обуславливающей основные митогенные эффекты. На величину общего ИФР-1 влияет концентрация ИФР-1СП, комплексобразующего для ИФР-1 [14]. Уровень продукции ИФР-1СП в печени может быть нарушен в связи со снижением белково-синтетической функции в связи с воспалительными процессами, инсулинорезистентностью и другими причинами, поэтому представляет научный интерес выявление свободной формы ИФР-1. Для учета истинного уровня данного фактора нами предложено рассчитывать индекс свободного ИФР-1 по аналогии с формулой для определения индекса свободных половых стероидов [14]: $ИсИФР-1 = [ИФР-1] \times 100 : ИФР-1СП$, где ИФР-1 – общая концентрация ИФР-1 в крови; ИФР-1СП – концентрация протейна, связывающего ИФР-1.

Результаты проведенного расчета (табл. 4) наглядно отражают повышение сывороточного содержания свободного ИФР-1 у пациенток с МКПП в 1,63 раза по сравнению со здоровыми девочками ($p = 0,036822$). Под влиянием повышенного содержания активной формы ИФР-1 у пациенток с МКПП могло происходить усиление пролиферативной активности в эндометрии и нарушаться процессы фолликулогенеза в яичниках.

Выявленные различия в сывороточном содержании свободной и связанной форм ИФР-1 обусловлены сниженной продукцией ИФР-1СП у пациенток с МКПП по сравнению с контролем. Девочки с МКПП и олигоменореей имели высокий инфекционный индекс, заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе печени. Частая заболеваемость подразумевала высокую лекарственную нагрузку, что могло оказывать токсическое воздействие на печень. Гипотетически это могло привести к нарушению белкосинтетической функции печени, в том числе в отношении синтеза ИФР-1СП.

Уровни СЭФР и ЭФР в сыворотке крови обследованного контингента девочек-подростков. Основными индукторами процесса ангиогенеза являются. Исследуя данный показатель, мы выявили его наименьшие значения у пациенток с МКПП – в 1,53 раза ниже, чем в группе контроля ($p = 0,018374$) (табл. 4). Данные результаты свидетельствовали о возможном нарушении процессов ангиогенеза в результате снижения ангиогенного потенциала на системном уровне, что может приводить к нарушению циклического ангиогенеза в эндометрии. В физиологических условиях процессы циклического ангиогенеза происходят ежемесячно только в эндометрии и яичниках и находятся под контролем ЛГ [15]. Выявленное нами снижение системной продукции СЭФР может свидетельствовать о его участии в нарушении пролиферации и секреторной трансформации эндометрия, что, несомненно, взаимосвязано с нарушением продукции гонадотропинов и половых стероидов – основной составляющей патогенеза МКПП, и подтверждается установленными прямыми корреляционными связями между СЭФР и ЛГ ($c = 0,32$ при $p = 0,033093$), СЭФР и ФСГ ($c = 0,3$ при $p = 0,041293$) в данной группе.

Эпидермальный фактор роста является сильным митогеном для различных клеток эндодермального, эктодермального и мезодермального происхождения. Установлено, что ЭФР, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез ДНК и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию, в связи с чем изучили его продукцию на системном уровне у девочек с МКПП и здоровых подростков. Исследовав системную продукцию ЭФР, мы не установили межгрупповых различий (табл. 4), что, по-видимому, исключает патогенетическую роль данного фактора в механизмах развития МКПП.

На основании исследования системной продукции факторов роста у пациенток с МКПП, олигоменореей и аменореей нами сделаны следующие выводы:

1. Высокий сывороточный уровень свободной (активной) формы ИФР-1 в сочетании с повышенной функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и «относительной гиперэстрогенией» у пациенток с МКПП указывает на возможную роль данного фактора в генезе ановуляции, гиперандрогении и в активации пролиферативных процессов в эндометрии.

2. Выявленные различия в сывороточном содержании свободной и связанной форм ИФР-1 (сниженный уровень общего ИФР-1 при увеличении его свободной формы) обусловлены низкой продукцией ИФР-1СП, что указывает на целесообразность расчета ИсИФР-1 при исследовании концентрации данного соматомедина.

3. Уменьшение системной продукции СЭФР у пациенток с МКПП косвенно свидетельствует о снижении ангиогенного потенциала и может приводить к дисрегуляции циклического ангиогенеза, что проявляется неполноценной пролиферацией и секреторной трансформацией эндометрия, нарушением процессов фолликулогенеза в яичниках и взаимосвязано с ановуляцией и относительной гиперэстрогенией.

4. Высокий сывороточный уровень свободной (активной) формы ИФР-1 в сочетании со снижением системной продукции СЭФР, ановуляцией, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и относительной гиперэстрогенией являются основными составляющими патогенеза МКПП.

Литература

1. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркёров биологических жидкостей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2009. 34 с.
2. Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде / Е.В. Уварова [и др.] // Трудный пациент. 2008. № 8. С. 13–19.
3. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. М., 2009. 384 с.
4. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Splicing from Pro-angiogenic to Anti-angiogenic Isoforms / D. Nowak [et al.] // J. of Biological Chemistry. 2010. Vol. 285, № 8. P. 5532–5540.
5. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия / Бурлев В.А. [и др.] // Проблемы репродукции. 2006. № 6. С. 22–30.
6. Бурлев В.А. Аутопаракринные нарушения регуляции ангиогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 34–40.
7. Barbieri R., Smith S., Ryan K. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism // Fertil. Steril. 1988. Vol. 50, № 2. P. 197 – 210.
8. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. М., 2006. 416 с.
9. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М., 2008. 352 с.
10. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин // Проблемы репродукции. 1999. № 5. С. 6–13.
11. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия / Н.В. Бочкарева [и др.] // Сиб. онкол. журн. 2008. № 3 (27). С. 86–93.
12. Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков. М., 2005. 336 с.
13. Quest diagnostics Nichols institute: Test Selection and Interpretation. 2006. URL <http://www.nicholsinstitute.com/PDF/Interpret.pdf>. (дата обращения: 01.04. 2008).
14. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. М., 2004. 192 с.
15. Soluble vascular endothelial-cadherin levels correlate with clinical and biological aspects of severe ovarian hyperstimulation syndrome / A. Villasante [et al.] // Human Reproduction. 2008. Vol. 23, № 3. P. 662–667.