

Гребенникова Э.К., Цхай В.Б., Пашов А.И., Сивова Е.Н.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза и оценки факторов риска пролиферативных процессов эндометрия. Несмотря на то, что первые описания гиперпластических процессов эндометрия в научной литературе датированы 19-м веком, до настоящего времени изучение новых данных этиологии и механизмов патогенеза этой патологии является актуальным. Принципиальным является тот факт, что пролиферативные процессы, в зависимости от морфологической картины эндометрия, могут быть как доброкачественными, так и злокачественными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пролиферативные процессы эндометрия; гиперплазия эндометрия; этиология; патогенез, факторы риска.

Grebennikova E.K., Tskhy V.B., Pashov A.I., Sivova E.N.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

PROBLEMS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND RISKS OF ENDOMETRIAL PROLIFERATIVE PROCESSES

The article focuses on the problems of the etiology, pathogenesis and assessment of risks of endometrial proliferative processes. In spite of the fact that first descriptions of hyperplastic processes of endometrium in the scientific literature dated back to the 19th century, up to present moment learning of new data on etiology and mechanisms of pathogenesis of this disease is a topical. The key moment is that proliferative processes can be either benign or malignant depending on the morphological picture of the endometrium.

KEY WORDS: endometrial proliferative processes; endometrial hyperplasia; etiology; pathogenesis; risk factors.

Вопросы этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия (ППЭ) изучались и изучаются многими специалистами — акушерами-гинекологами, онкологами, морфологами и эндокринологами. Для этого имеется ряд веских оснований: во-первых, указанная патология часто предшествует раку эндометрия [2, 3], заболеваемость которым за последние два десятилетия прогрессивно увеличивается [1, 3]; во-вторых, наблюдается рост патологии эндометрия во всех возрастных группах женщин [1, 6].

По многочисленным данным, железисто-кистозная гиперплазия (ЖКЭ) в период от 2 до 18 лет трансформируется в рак эндометрия в 5-15 % случаев [4]. Внутриматочная неоплазия развивается через ряд морфологических предшественников, в частности, эстрогензависимую атипическую гиперплазию, аденоматозные полипы, железисто-кистозную гиперплазию в менопаузе (особенно рецидивирующую или развивающуюся на фоне нейроэндокринных нарушений) [3, 7, 20].

Для изучения патогенеза функциональной неполноценности эндометрия большое значение имеет выяснение распределения рецепторов эстрадиола в клетке [2, 22, 28]. По данным Е.М. Вихляевой и соавт., развитие полипов происходит на фоне изменения концентрации рецепторов эстрадиола и прогес-

терона. При отсутствии изменений слизистой тела матки или обнаружении железисто-кистозной гиперплазии в половине наблюдений состояние рецепторного аппарата оказалось неизменённым [8].

В исследованиях Н.Б. Фроловой и соавт. обнаружено, что содержание рецепторов эстрадиола в гиперплазированном эндометрии в постменопаузе аналогично таковому в пролиферативном эндометрии. Доля рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия уменьшается. Такие исследования расширяют представления о патогенезе стойких доброкачественных гиперпластических процессов слизистой тела матки и позволяют предположить, что полипы эндометрия обладают определённой автономностью, и их развитие не зависит от уровня секреции половых гормонов, в отличие от железисто-кистозной гиперплазии, относящейся к числу гормонально обусловленных состояний [2, 8, 31, 40].

К возникновению ППЭ у женщин различного возраста приводят нарушения центральной регуляции репродуктивной системы. Прямым доказательством являются исследования [8, 14, 15, 26, 33] о снижении уровня ЛГ и ФСГ в сыворотке крови у 12 % больных с гиперплазией эндометрия. Более конкретные данные об уровне гонадотропинов были получены В.Е. Henderson и Н.С. Feigelson [19]. Они не выявили у больных с железисто-кистозной гиперплазией и полипами достоверных различий в уровне ЛГ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста. У больных с полипами эндометрия содержание ФСГ не отличалось от контрольного, но при железисто-кистозных полипах количество ФСГ колебалось от 4,3 до 12 нг/мл, а у больных с железисто-

Корреспонденцию адресовать:

ЦХАЙ Виталий Борисович,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздравсоцразвития России,
E-mail: tchai@yandex.ru

фиброзными полипами — от 9,5 до 80 нг/мл. Соотношение ЛГ/ФСГ у больных полипами эндометрия составило $0,6 \pm 0,05$; с железистой гиперплазией — $0,7 \pm 0,03$; при аденоматозных изменениях эндометрия — $0,9 \pm 0,05$. При сочетанной патологии эндометрия, то есть при одновременном обнаружении полипов и железисто-кистозной гиперплазии, содержание ЛГ и ФСГ в плазме повышено со сдвигом в сторону ФСГ.

Нейро-эндокринные нарушения: диэнцефальное ожирение, стероидный диабет, гипертонию, заболевания печени определяют практически все авторы [8, 14, 27, 37], реже при полипообразовании, чаще при ГПЭ и у женщин более пожилого возраста.

Табакман Ю.Ю. допускает, что картина гиперплазии эндометрия обусловлена воспалительно-дегенеративными изменениями. Воспалительные заболевания гениталий у таких больных определяются в 45-59 % случаев.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения — основной фактор для развития ГПЭ, вызывающий пролиферацию эндометрия при отсутствии антипролиферативного влияния прогестерона. При ненарушенных гормональных соотношениях эти процессы развиваются реже [6, 8, 29, 36].

Признак, свойственный большинству больных ГРЭ — стойкое нарушение овуляции. Независимо от причин ановуляции, последовательность возникающих нарушений однотипа. Их основной элемент — персистенция фолликула (фолликулов) или его атрезия, в результате чего не наступает овуляция и «выпадает» лютеиновая фаза цикла [6, 8, 32].

Основную роль в патогенезе возникновения ППЭ отводят избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия, сочетающейся с недостаточностью прогестерона и получившей название «unopposed» (не испытывающей противодействия) [2, 3, 6, 9-11, 23]. Как полагают, избыточное влияние эстрогенов в условиях дефицита прогестерона может приводить к гиперплазии эндометрия, которая, несмотря на обратимость, способна прогрессировать в атипичский вариант в 20-25 % случаев [2, 3, 12, 25].

В то же время, даже те исследователи, которые являются сторонниками эстрогенной концепции и придают при этом важное значение эстроген-индуцированному митогенезу, подчеркивают, что корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенного порогового значения и что пролиферация — это ещё далеко не злокачественная трансформация [2, 13, 19, 23, 24].

Возможна ятрогенная природа ППЭ. В анамнезе больных нередко указания на применение гормональных препаратов без должных оснований, лечение длительными курсами и большими дозами эстрогенов [14, 15]. Подтверждением этому служат сведения о повышении частоты обнаружения ГПЭ и РЭ у женщин постменопаузального возраста, получавших эстрогенную ЗГТ в течение длительного времени [2, 14, 15, 21]. Такое осложнение проявляется преимущественно у некурящих женщин, что может быть связано и с «антиэстрогенным» эффектом табачного дыма, и с его влиянием на метаболизм эстрогенов [2].

Не следует сбрасывать со счетов способность эстрогенов к конверсии в ткани эндометрия под действием 17-гидроксистероиддегидрогеназы (в норме реакция направлена от биологически более активного эстрадиола к эстрону, но может обращаться под влиянием ряда воздействий) и нарушение восприятия эстрогенного сигнала эндометрием с уменьшением индукции рецепторов прогестерона и ослаблением секреторной/защитной реакции [19, 35].

К числу белков, биосинтез которых в эндометрии усиливается под влиянием эстрогенов, наряду с рецепторами прогестерона, относится и пероксидаза. Этот фермент вовлечен в метаболизм и образование свободнорадикальных дериватов эстрогенов, ДНК-повреждающее действие которых не уступает их гормональному эффекту. Подобный дуализм объясняет как своеобразное расщепление и переключение эстрогенных свойств, так и существование двух типов эстроген-индуцированного канцерогенеза [2, 31, 34]. Это стоит учитывать при понимании природы различных патогенетических вариантов РТМ и того факта, что усиленная эстрогенная стимуляция сводится не только к усиленной пролиферации, но и, в определенных условиях, к усиленному мутагенезу [18, 21, 30].

Избыточным эффектом эстрогенов объясняется и увеличение риска РЭ, которое наблюдается у женщин, страдающих ожирением. Ключевая роль в трактовке данной ситуации традиционно отдается усилению внегонадного эстрогенообразования [3]. Ранее полагали, что жировая ткань женщин, предрасположенных к развитию РТМ, обладает в этом отношении какими-то особыми свойствами, но позднее было продемонстрировано, что интенсивность биосинтеза (ароматизации) эстрогенов при этом прямо пропорциональна объёму жировой ткани. Соответственно, когда у больных РТМ в исследованиях типа «случай-контроль» обнаруживали повышение содержания эстрогенов в крови по сравнению со здоровыми

Сведения об авторах:

ГРЕБЕННИКОВА Эльвира Константиновна, ассистент, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, г. Красноярск, Россия. E-mail: ilay_m@mail.ru

ЦХАЙ Виталий Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru

ПАШОВ Александр Иванович, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, г. Красноярск, Россия. E-mail: pashov@mail.ru

СИВОВА Евгения Николаевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России, г. Красноярск, Россия.

женщинами аналогичного возраста, выявлявшиеся различия, как правило, нивелировались после поправки на массу тела [15, 18, 19].

Тем не менее, в современных проспективных исследованиях, в которых масса тела обязательно принимается во внимание, отмечается тенденция к более высокой (но все же в пределах верхней границы постменопаузальной нормы) эстрогемии у впоследствии заболевших женщин уже за 5-9 лет до развития РЭ. Следовательно, наряду с избыточной массой тела, какие-то дополнительные факторы (в том числе, возможно, генетической природы) способны оказывать влияние на интенсивность периферического или экстрагонадного биосинтеза эстрогенов. Помимо интенсификации этого процесса, у женщин с большой массой тела (в том числе, и у части больных РЭ) отмечается снижение уровня в крови ПССГ и, как следствие, возрастание фракции свободного тестостерона и эстрадиола [18, 19].

Роль ожирения как фактора риска возникновения РТМ в репродуктивном возрасте более значима, чем в менопаузе [16]. Клинические проявления ожирения варьируют. Верхний тип жиротложения, с присущей ему инсулинорезистентностью и иными эндокринно-обменными нарушениями (включая гиперлептинемию), свойственными канкрофилии, встречаются у женщин, предрасположенных к развитию РЭ. Повышение уровня лептина в крови, как правило, коррелирует с массой тела и в этом смысле вряд ли имеет самостоятельное значение. Однако способность этого продуцируемого жировой тканью гормона препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках должна приниматься во внимание.

В исследованиях Ю.О. Квачевской показано повышение инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР) в крови больных РЭ, причём уровень его находится в инверсных соотношениях с массой тела и зависит от стадии заболевания. Синтез в эндометрии связывающего белка-1 ИПФР угнетается инсулином и стимулируется прогестинами [19, 30].

При этом, как в случае с инсулиноподобными факторами роста, так и с инсулином, следует принимать во внимание не только интенсивность их секреции, но и величину метаболического клиренса. С возрастом клиренс инсулина замедляется, чем может быть объяснено развитие гиперинсулинемии. В то же время, у значительного числа больных РЭ повышена концентрация С-пептида в крови, что свидетельствует об истинном увеличении у них секреции инсулина в клетками поджелудочной железы [19, 38].

Наряду с ожирением, в качестве фактора риска развития РТМ рассматривается сахарный диабет II типа. Этому типу в течение длительного времени присуща лишь относительная инсулиновая недостаточность, нередко проявляющаяся компенсаторной гиперинсулинемией [8, 14, 16, 21]. Манифестации диабета, как правило, предшествует стадия сниженной толерантности к углеводам, характерным признаком которой является постпрандиальная гипергликемия. В современном мире, со свойственной ему двойной эпидемией ожирения и сахарного диабета, частота и клинические особенности значительного числа основных неинфекционных заболеваний человека, к числу которых относятся и гормонозависимые опухоли, могут существенно модифицироваться. Этому способствует и изменение пищевых привычек, следствием которых является тот факт, что среди больных РЭ достоверно повышена склонность к потреблению продуктов, богатых углеводами, т.н. *glucose load*.

Снижение толерантности к углеводам в не меньшей степени, чем явный сахарный диабет, повышает опасность возникновения РТМ. Это сопряжено, по крайней мере, с двумя эффектами глюкозы, преимущественный выбор между которыми может быть обозначен как её джокерная функция. Глюкоза, с одной стороны, способна индуцировать секрецию инсулина/гиперинсулинемии, с другой — образование активных форм кислорода и иных свободнорадикальных продуктов, обеспечивая так называемый прегенотоксический сдвиг [3, 17, 38].

Активизация обеих этих функций или изменение их соотношения могут быть связаны с определенными последствиями для процесса канцерогенеза и течения злокачественных новообразований, включая РЭ. В частности, глюкозоиндуцированная гиперинсулинемия в сочетании с избыточным влиянием инсулиноподобных факторов роста может выполнять роль стимулятора пролиферативной активности эндометрия и, в ряде ситуаций, местное и регионарное распространение опухолевого процесса [2, 5].

Синдром инсулинорезистентности в большей степени объясняет наклонность к развитию первично-множественных новообразований (типа «несемейных» сочетаний РЭ с раком молочной железы, яичников, толстой кишки) [2, 8].

В настоящее время известны три основных внутриклеточных сигнальных механизма, стимулирующих эпителиальные клетки к пролиферации: 1) гормональный (или эстрогензависимый) каскад — действует только в гормонозависимых тканях; 2) каскад,

Information about authors:

GREBENNIKOVA Elvira .Konstantinovna, assistant, department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: ilay_m@mail.ru

TSCHAY Vitaliy Borisovich, doctor of medical sciences, professor, a head of department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tchai@yandex.ru

PASHOV Alexandr Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, the Institute of post-diploma education, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: pashov@mail.ru

SIVOVA Evgenia Nikolaevna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, the Institute of post-diploma education, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

индуцируемый ростовыми факторами; и 3) путь, активируемый провоспалительными цитокинами.

Относительное постоянство пролиферативной клеточной активности в эстрогензависимых тканях контролируется с помощью метаболических механизмов, конвертирующих эстрадиол в его биологически активные производные. Ферментативная система цитохромов P450 обеспечивает конверсию эстрадиола в два основных метаболита: 16 α -гидроксистерон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксистерон (2-ОН1) [16, 18, 19, 39]. 16 α -ОНЕ1 относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный канцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 α -ОНЕ1, агонистом эстрогенов, с ядерными эстрогеновыми рецепторами. При этом индуцируются оба механизма эстрогензависимого канцерогенеза: усиленная клеточная пролиферация и генотоксические повреждения наследственного аппарата [5, 7, 18, 19]. 2-ОН1, в отличие от 16 α -ОНЕ1, нормализует клеточный рост.

Основным фактором, стимулирующим патологический рост клеток, является эпидермальный фактор роста (ЭФР). Первичная мишень ЭФР в целевых клетках — рецептор, трансмембранный гликопротеин, принадлежащий к первому типу рецепторных тирозинкиназ, он есть на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток. Конечными эффекторами киназного сигнального каскада являются ядерные факторы транскрипции, которые прямо или опосредованно стимулируют экспрессию генов, контролирующих пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию и клеточную подвижность, т.е. процессы, определяющие митогенную и инвазивную активность клеток. Среди них — гены, кодирующие рецептор ЭФР, фактор роста кератиноцитов, регуляторы клеточного цикла — циклин-зависимые киназы, фактор роста эндотелия сосудов, ИПФР и др. Избыточное влияние аутопаракринных факторов наиболее заметно в условиях инсулинорезистентности, сопровождающей метаболический синдром. Инсулинорезистентность стимулирует митогенную активность эстрогенов, периферическую конверсию андрогенов в эстрогены за счет повышения синтеза ИПФР-1 [19, 37].

Важную роль в нарушении репродукции играет генетическая предрасположенность. Гены детерминируют развитие всех белков, вовлеченных в патогенез, в т.ч. ответственных за метаболизм в организме ксенобиотиков, включая лекарственные препараты. Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений (детоксикация ксенобиотиков) и, в зависимости от особенностей генома, различные индивиды могут иметь устойчивость, либо обнаруживать повышенную чувствительность к внешнесредовым агентам, что проявляется в увеличении заболеваемости и смертности [5, 7, 17, 40].

Так, прединвазивные копии гиперплазии имеют слабо видоизмененные формы гена p53, но показывают высокую микросателлитную неустойчивость MLH1, промоторов гиперметилирования и PTEN, K-ras мутации [18, 19]. Высокий уровень гормонов увеличивает пролиферацию и вероятность накопления случайных генетических ошибок. Появление злокачественного фенотипа зависит от соматических мутаций в процессе митоза. Удельные гены, включенные в гормонозависимый канцерогенез, в настоящее время остаются малоизученными. Хотя считается, что вариации в экспрессии этих генов разделяют разные формы гормонозависимых раков по степени риска. В частности, согласно данным литературы, полиморфизм генов цитохрома P450, глутатион S-трансфераз, включенных в обмен стероидов, являются фактором риска гормонозависимых опухолей. Роль генетической предрасположенности к ГПЭ и РЭ как фактора риска подтверждается многими исследованиями [5, 7, 28, 31]. Так, Hemminki K. и Granstrom C. при анализе данных Шведской общенациональной базы Рака, включающей 10200000 человек, из них 19175 женщин с раковыми образованиями половых органов в возрасте от 0 до 66 лет, показали, что коэффициент семейного риска для РЭ составляет 3,4 при средней величине 2,07 в общей группе риска.

На протяжении многих лет формировалась точка зрения, согласно которой усиленная пролиферация при эстроген-индуцированном канцерогенезе есть проявление избыточной гормональной стимуляции [2, 3, 8]. Но с развитием новых технологий *in vivo*, изучением так называемых аддуктов — комплексов ДНК с соответствующим соединением, в том числе гормональной природы, — характер получаемых результатов и, соответственно, выводов стал меняться. Была выдвинута гипотеза, что классические эстрогены могут превращаться в катехолэстрогены, вовлеченные в реакции обменно-восстановительного цикла с образованием хинонов и других свободнорадикальных метаболитов, способных повреждать ДНК, формировать ее аддукты, провоцировать мутации и инициировать неопластическую трансформацию [19, 30, 38].

Суммируя изложенное можно заключить, что: 1) патогенез ППЭ характеризуется сложными взаимодействиями локальных и общих системных процессов; 2) основной проблемой остаётся определение наиболее важных исходных нарушений, происходящих при переходе доброкачественных ППЭ в злокачественные. Эти сведения позволят разработать новые методы ранней диагностики РЭ и своевременно воздействовать на основные механизмы канцерогенеза, пока заболевание ещё излечимо. Таким образом, обсуждаемая проблема этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия остается до конца не изученной и требует дальнейших научных изысканий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов /Е.М. Аксель //Опухоли женской репродуктивной системы. — 2009. — № 1-2. — С. 76-80.

2. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы /Л.М. Берштейн.– СПб., 2004. – 343 с.
3. Берштейн, Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? /Л.М. Берштейн //Практ. онкология. – 2004. – № 1. – С. 1-8.
4. Бохман, Я.В. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия /Я.В. Бохман, В.А. Прянишников, О.В. Чепик. – М., 1979. – 272 с.
5. Генетические аспекты рака эндометрия /В.А. Пушкарев, В.А. Кулавский, Т.В. Викторова и др. //Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1-2. – С. 72-75.
6. Кузнецова, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия /И.В. Кузнецова //Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 5. – С. 68-77.
7. Молекулярно-генетические факторы заболеваний, ассоциированных с менопаузой /Н.В. Стрижова, Г.Т. Сухих, З.А. Абусуева, Л.З. Файзуллин //Клиническая гинекология: Избранные лекции /под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 306-314.
8. Руководство по эндокринной гинекологии /под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2002. – 768 с.
9. Свиридова, Н.И. Дифференцированный подход к лечению рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе /Н.И. Свиридова //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. – С. 401.
10. Современные аспекты лечебной тактики у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия /А.О. Духин, Б.М. Шапиевский, З.З. Багдасарова, Л.Т. Хачатрян //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. – С. 302-303.
11. Современный подход к лечению пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе /В.Г. Бреусенко, Ю.А. Голова, Л.М. Капушева и др. //Клиническая гинекология: Избранные лекции /под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 315-323.
12. Сочетанное применение доплерометрии и эхографии у больных с нарушением репродуктивной функции и патологическими маточными кровотечениями после гистерорезектоскопических операций как этапа подготовки к программе ЭКО /С.Э. Саркисов, Э.Т. Мовсисян, Р.Г. Гатаулина и др. //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. – С. 399-400.
13. Ткаченко, Л.В. Клиническая эффективность использования эндоскопических технологий в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. – С. 416-417.
14. Ткаченко, Л.В. Роль гормонального статуса при выборе объема оперативного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе /Л.В. Ткаченко, М.Ю. Гущина //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. – С. 420.
15. Ульрих, Е.А. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии /Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева //Практ. онкология. – 2009. – № 2. – С. 76-83.
16. Цаллагова, Е.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины /Е.В. Цаллагова //Клиническая гинекология: Избранные лекции /под ред. В.Н. Прилепской. – М., 2007. – С. 284-294.
17. Amalinei, C. Morphogenesis and differentiation of the female genital tract. Genetic determinism and epithelium-stromal interactions /C. Amalinei //Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2007. – V. 111, N 1. – P. 200-209.
18. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with 18F-FDG PET /T. Tsujikawa, Y. Yoshida, T. Kudo et al. //J. Nucl. Med. – 2009. – V. 50, N 10. – P. 1598-1604.
19. Kaaks, R. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I /R. Kaaks, A. Lukanova //Proc. Nutr. Soc. – 2001. – V. 60, N 1. – P. 91-106.
20. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma /B. Dobrzycka, S.J. Terlikowski, A. Mazurek et al. //Folia Histochem. Cytobiol. – 2009. – V. 47, N 1. – P. 65-68.
21. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows /A. Doll, M. Abal, M. Riquau et al. //J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2008. – V. 108, N 3-5. – P. 221-229.
22. Obeidat, B. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? /B. Obeidat, A. Mohtaseb, I. Matalka //Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – V. 279, N 4. – P. 489-492.
23. Oestrogen receptor gene (ESR1) amplification is frequent in endometrial carcinoma and its precursor lesions /A. Lebeau, A.T. Grob, F. Holst et al. //J. Pathol. – 2008. – V. 216, N 2. – P. 151-157.
24. Oestrogen regulated gene expression in normal and malignant endometrial tissue /S.A. O'Toole, E. Dunn, B.L. Sheppard et al. //Maturitas. – 2005. – V. 51, N 2. – P. 187-198.
25. Oestrogen receptor gene (ESR1) amplification is frequent in endometrial carcinoma and its precursor lesions /A. Lebeau, A. T. Grob, F. Holst et al. //J. Pathol. – 2008. – V. 216, N 2. – P. 151-157.
26. Oxidative stress in endometrial hyperplasia /M.A. Gomez-Zubeldia, A.P. Bazo, J.J. Gabarre et al. //Menopause. – 2008. – V. 15, N 2. – P. 363-368.
27. Oxidative stress in human diseases /S. Pejic, A. Todorovic, V. Stojiljkovic et al. //Srp. Arh. Celok. Lek. – 2008. – V. 136(Suppl. 2). – P. 158-165.
28. The presence of antibodies to oxidatively modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients /J.R. Palacio, A. Iborra, Z. Ulcova-Gallova et al. //Clin. Exp. Immunol. – 2006. – V. 144, N 2. – P. 217-222.
29. Presence of endometrial adenocarcinoma in situ in complex atypical endometrial hyperplasia is associated with increased incidence of endometrial carcinoma in subsequent hysterectomy /K. Mittal, M. Sebenik, C. Irwin et al. //Mod. Pathol. – 2009. – V. 22, N 1. – P. 37-42.
30. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population age 20-74 years /E. Dreisler, S.S. Sorensen, P.H. Ibsen, G. Lose //Ultrasound Obstet. Gynec. – 2009. – V. 33, N 3. – P. 369-370.
31. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia /S.D. Reed, L.F. Voigt, K.M. Newton et al. //Obstet. Gynec. – 2009. – V. 113, N 3. – P. 655-662.
32. Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman: a case report /G. Corrado, E. Baiocco, M. Carosi, E. Vizza //Fertil. Steril. – 2008. – V. 90, N 5. – P. 2006-2008.
33. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis /N. Horree, P.J. van Diest, P. van der Groep et al. //J. Clin. Pathol. – 2008. – V. 61, N 1. – P. 36-42.
34. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study /R.J. Zaino, J. Kauderer, C.L. Trimble et al. //Cancer. – 2006. – V. 106, N 4. – P. 729-731.
35. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history /M. Epplein, S.D. Reed, L.F. Voigt et al. //Am. J. Epidemiol. – 2008. – V. 168, N 6. – P. 563-570.
36. Risk of postmenopausal hormone replacement /N. Radford, T. Church, F.E. Speizer et al. //JAMA. – 2002. – V. 288, N 22. – P. 2819-2824.
37. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? /A. Papadia, D. Gerbaldo, E. Fulcheri et al. //Minerva Gynec. – 2007. – V. 59, N 2. – P. 117-124.
38. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies /J.V. Lacey, G.L. Mutter, M.R. Nucci et al. //Cancer. – 2008. – V. 113, N 8. – P. 2073-2081.
39. Roberts, M. Differential regulation of interleukins IL-13 and IL-15 by ovarian steroids, TNF-alpha and TGF-beta in human endometrial epithelial and stromal cells /M. Roberts, X. Luo, N. Cheqini //Mol. Hum. Reprod. – 2005. – V. 11, N 10. – P. 751-760.
40. Schmidt, D. Endometrial carcinomas and precursor lesions-new aspects /D. Schmidt //Pathologie. – 2009. – Bd. 30, N 4. – S. 261-267.

