

УДК 618.14 – 007.61

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ МИОЭНДОМЕТРИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ

Дикарева Л.В., Шварёв Е.Г., Уханова Ю.Ю., Абжалилова А.Р., Ромахова Т.В.
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России» Астрахань, e-mail: yulli20@mail.ru

Гиперпластические процессы миоэндометрия (ГППМЭ) представляют собой гетерогенную группу патологических процессов матки, выявляемых у пациенток различных возрастных периодов. Высокая их распространенность, в том числе и в репродуктивном возрасте, появление новых сведений об этиологии, патогенезе, поддерживают постоянный интерес к этой проблеме, свидетельствуют о необходимости поиска инновационных методов ранней диагностики и органосохраняющего лечения. В обзоре рассмотрены различные концепции возникновения ГППМЭ, традиционно используемые и новые методы выявления рассматриваемой патологии. В частности, представлены сведения о морфологии клеточных и неклеточных тканей человека – пока малоизученного, но доступного и перспективного способа диагностики различных патологических состояний в медицине, в том числе в акушерстве и гинекологии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, атипичная гиперплазия эндометрия, биологическая жидкость, менструальные выделения

HYPERPLASTIC PROCESSES OF MIOENDOMETRIUM: FEATURES OF THE PATHOGENESIS AND APPROACHES TO DIAGNOSIS

Dikareva L.V., Shvarev E.G., Ukhanova Y.Y., Abghalilova A.R., Romakhova T.V.
Astrakhan State medical academy, Astrakhan, e-mail: yulli20@mail.ru

The hyperplastic processes of myoendometrium (GPPME) are a heterogeneous group of pathological processes of the uterus, detected in patients of different age periods. Their high prevalence, including those in the reproductive ages, the emergence of new information about the etiology, pathogenesis, maintain a constant interest in this issue, show the need to find innovative methods of early diagnosis and treatment of organ. This review covers the various concepts of a GPPME traditionally used and new methods of detection of this pathology. In particular, it provides information on the morphology of cellular and non-cellular tissues – while poorly known, but affordable and promising way to diagnose a variety of pathological conditions in medicine, including obstetrics and gynecology.

Keywords: hyperplastic processes of the endometrium, uterine cancer, atypical endometrial hyperplasia, a biological fluid, menstrual excretion

Конец XX – начало XXI вв. ознаменовались увеличением заболеваемости органов репродуктивной системы: миомой матки (ММ), гиперпластическими процессами эндометрия (ГППЭ), атипичной гиперплазией эндометрия (АГЭ) и раком эндометрия (РЭ).

Анализ показателей заболеваемости гиперпластическими процессами (ГПП) матки указывает не только на их рост, но и на увеличение при этом доли больных раннего репродуктивного, а также менопаузального возрастов [19].

По данным аутопсии, распространенность ММ достигает 72% [18], причем, по сведениям И.С. Сидоровой (2003), у женщин моложе 20–30 лет она встречается в 0,9–1,5% случаев, при этом отмечается наличие сочетанной патологии эндометрия и миометрия [18].

У больных ММ доброкачественная патология эндометрия диагностируется в 37–76% случаев [10, 16].

Необходимо отметить, что актуальность проблемы нарастания частоты ММ у больных репродуктивного возраста рассматривается, прежде всего, с позиций сохранения или восстановления детородной функции, возможности сочетания ММ с беременно-

стью, а у женщин перименопаузального возраста – с точки зрения риска развития у них ГПЭ, АГЭ или РЭ [1, 10].

По данным И.В. Кузнецовой (2012), ГПЭ составляют 4–20% среди всей гинекологической заболеваемости и выявляются у 5% менструирующих женщин.

В последние годы всё чаще стала появляться настораживающая информация об увеличении случаев заболеваемости АГЭ и РЭ среди лиц более молодого возраста [10, 16, 25].

Так, по сведениям Е.Г. Новиковой и соавт. (2007), за прошедшие десять лет наибольший прирост заболеваемости отмечен у пациенток в возрасте до 29 лет. При этом средний возраст больных АГЭ и начальными формами РЭ составил 36,2 года [9, 12].

До настоящего времени вопрос о возможности злокачественной трансформации ГПЭ остается дискуссионным. Существует точка зрения, что именно доброкачественные процессы следует рассматривать как промежуточную стадию в ряду патологических изменений, приводящих в дальнейшем при определенных условиях к предопухоловой и опухоловой трансформации [22]. Степень риска малигнизации различных ги-

стотипов ГПЭ определяется особенностями строения эндометрия и зависит, прежде всего, от выраженности клеточного атипизма и в меньшей степени от функционального состояния яичников, наличия эндокринной патологии и других факторов [16].

По мнению Ю.Ю. Табакмана и соавт. (2011), при простой гиперплазии эндометрия (ГЭ) риск малигнизации невысокий. Частота озлокачествления ГЭ без атипии, по данным разных авторов, составляет 2–5% [2]. Между тем на фоне полой ГЭ могут возникать очаги сложной ГЭ и АГЭ, при которых риск злокачественной трансформации значительно повышается, достигая 30–42% [4].

Существует и иная точка зрения, выдвинутая А. Ferenczy и М. Gelfand (2002), согласно которой изначально определены два независимых друг от друга пути развития для эндометрия: неоплазия и гиперплазия. При этом уже в начале процесса единственным отличием доброкачественных изменений от злокачественных является клеточная атипия. Это заключение поддерживается рядом исследований ядерной морфометрии, цитодинамики и содержания ДНК [24].

На современном этапе существует несколько теорий развития ГПП матки. Важное значение в возникновении ММ и ГЭ придается генетическим факторам. В клетках доброкачественных ММ выявлен ряд хромосомных аномалий [5], а также полиморфизм гена гликопротеина GP130 [14]. Наиболее частыми цитогенетическими нарушениями в ММ являются: транслокации внутри или делеции хромосомы 7; транслокации с вовлечением хромосомы 12, особенно с хромосомой 14, и структурные aberrации хромосомы 6. Аберрации описаны также для хромосом 1, 3, 4, 9 и 10 [4].

Не теряет своей актуальности гормональная концепция развития ГПП матки, согласно которой содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани ММ выше, чем в неизменном миометрии, и подвержено циклическим изменениям [5].

Я.В. Бохманом (1972, 1976, 1989) разработана концепция о двух патогенетических вариантах ГПЭ и РЭ: первом – гормонозависимом, втором – автономном. Несколько позднее аналогичную точку зрения на патогенез ММ высказала Е.М. Вихляева (1989). Ею были выделены клинические разновидности «первичных» и «вторичных» ММ. При «первичных» ММ и I – патогенетическом варианте ГПЭ и РЭ имеет место проявление сочетания абсолютной или относительной гиперэстрогении и метаболических нарушений (60-70%). При «вторичных» ММ и II – варианте ГПЭ и РЭ эти сочета-

ния отсутствовали или были слабо выражены. Процесс развивался на фоне иной, часто разнообразной патологии матки, приводящей к нарушению гормональной и рецепторной систем миометрия (частые рецидивы воспалительных заболеваний, многочисленные аборт, атрофия эндометрия). В развитии ММ, также как и ГПЭ в большей степени играет роль не абсолютная, а относительная гиперэстрогения [12, 14]. При этом с увеличением массы миометрия происходит усиление стимуляции относительной локальной гиперэстрогении. Как правило, вначале регулирующим фактором являются ГПЭ, а после образования ММ – сами миоматозные узлы. Отмечено, что как узлы ММ, так и ГПЭ могут служить стимуляторами относительной «локальной гиперэстрогении». Последнее обстоятельство способствует формированию порочного круга по типу «стимуляция потреблением» [4, 14].

За последние годы гормональная теория несколько изменилась: оба варианта ГПЭ и РЭ следует рассматривать как гормонозависимые. При этом отличие между ними состоит в том, что если в возникновении I-го варианта большую роль играют эстрогены «экзогенной природы» (то есть циркулирующие в крови и попадающие в организм извне), то развитие II-го (характеризующегося более агрессивным течением) варианта связано с локальной выработкой эстрогенов в эндометрии [15]. Так, по мнению Е.М. Вихляевой (2004), расширению представлений о патобиологии ММ как гормонозависимой опухоли (ГЗО) способствовала возможность экстраполяции результатов изучения гормонального канцерогенеза на примере таких ГЗО, как рак молочной железы и РЭ. В результате этих исследований было установлено, что одним из источников избыточных или аномальных эстрогенов является непосредственно опухоль [2]. Усиленная эстрогенная стимуляция (в результате их гонадного и экстрагонадного синтеза) повышает «пролиферативный пул» эпителия тканей-мишеней, что приводит к возрастанию риска развития в них пролиферативных процессов. В этих условиях увеличивается вероятность повреждения генома клетки за счет истинных канцерогенов, которые и вызывают неопластическую трансформацию. В данном случае, по мнению В.М. Дильмана (1987) и Л.М. Берштейна (2001), гормоны выступают в качестве перmissive или иницирующих факторов (промоторный тип). В репродуктивном периоде преобладает преимущественно промоторный тип воздействия. Вследствие действия факторов

промоции опухоли, снижения иммунного контроля, торможения апоптоза, активации окислительного стресса (ОС) происходит накопление «пула» видоизмененных клеток [23]. Нарастающая с возрастом или по другим причинам нестабильность генома постоянно поддерживает инициированный процесс, способствуя его прогрессии и клиническому проявлению [2].

Кроме того, за последние годы накоплены данные о способности метаболитов эстрогенов (катехол-эстрогенов или свободнорадикальных комплексов) оказывать непосредственное ДНК-повреждающее действие (генотоксический тип воздействия) [2].

Современный этап изучения ГПП матки характеризуется определением роли факторов роста в реализации ауто- и паракринных влияний и ангиогенеза на пролиферативные процессы в матке [7]. В основе развития этих патологических состояний лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне. Пролиферацию клеток миометрия и эндометрия могут вызывать дисгормональные нарушения, так как прогестерон и эстрогены совместно стимулируют пролиферацию клеток путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, а также регулируют процессы ангиогенеза [7]. Пролиферативные процессы усиливаются при активации ангиогенеза и подавлении апоптоза. Активация ангиогенеза при опухолевых процессах ведет к тому, что кровеносные сосуды избыточно поддерживают рост измененных тканей и уничтожают нормальные клетки.

В случае возникновения злокачественного процесса новые сосуды позволяют клеткам опухоли распространяться по всему организму, создавая условия для их выживания и развития в других органах и тканях. Резюмируя, можно сказать, что ММ, ГПЭ, РЭ – ответная локальная реакция ткани на избыточный ангиогенез [3].

Однако существует несколько иная точка зрения, согласно которой в основе развития ММ лежит снижение апоптоза, в результате чего биологически нецелесообразные клетки не устраняются, а накапливаются. По мнению И.С. Сидоровой (2003), многочисленные перенесенные и сопутствующие гинекологические и соматические заболевания, которые суммируются с возрастом, обуславливают соматическую мутацию клеток и нарушение экспрессии генов индукторов и ингибиторов апоптоза и пролиферации. Простая ММ, возникающая как моноклональная опухоль, постепенно

увеличивается в размерах за счет сниженного апоптоза [8].

В последние годы все больше сторонников обретает теория о развитии ГПЭ и ММ на фоне хронических воспалительных процессов матки, частота которых не имеет тенденции к уменьшению. По мнению В.Е. Радзинского (2011), гистологическое исследование соскобов из полости матки после хирургического аборта у каждой четвертой женщины выявляет хронический эндометрит (ХЭ), что особенно актуально, учитывая широкое распространение внутриматочных вмешательств в практической гинекологии [13]. При этом в 9–46% случаев ХЭ и ГЭ присутствует вирус папилломы человека, что позволяет предположить участие вируса в патогенезе указанных заболеваний [19]. Инфекционные агенты наряду с механическими и эксплантными факторами повреждают миометрий и инициируют развитие ММ. Предполагается, что инфекционный агент сначала приводит к воспалительной реакции различной степени выраженности, увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), накоплению токсических веществ и развитию ОС, а в дальнейшем – к изменению рецепторного аппарата матки [26]. При этом в процесс вовлекается и антиоксидантная система организма, регулирующая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и белков. Установлено, что накопление продуктов ПОЛ (малонового диальдегида) приводит к изменению рецепторного аппарата и интенсификации патологического процесса в тканях в связи с утратой ими чувствительности к гуморальным влияниям [15].

Значительное место, в том числе и при патологии мио-эндометрия, отводится в настоящее время последствиям окислительного повреждения белков (их агрегации, фрагментации), сопровождающимся необратимыми изменениями тканей. Одним из ранних маркеров поражения тканей при формировании свободнорадикальной патологии является появление в структуре белковой молекулы карбонильных групп [20]. Необходимо отметить, что в случае развития ОС не бывает изолированного повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот, так как в биомембранах клеток между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие [6].

При подозрении на ГПЭ применяются различные методы исследования: ультразвуковое сканирование, цитологический, гистологический методы и гистероскопия [12]. Безусловно, приоритетным исследованием является ультразвуковое сканирование (неинвазивность и высокая точность),

при котором оценивают величину М – эха в различные фазы менструального цикла и в постменопаузе [12]. Необходимо отметить, что существуют определенные сложности в интерпретации эхо-картин у больных ММ при отеке и гиалинизации узлов, при проведении дифференциального диагноза между субсерозными миоматозными узлами и плотными овариальными образованиями [6].

Наиболее информативным методом выявления внутриматочной патологии служит гистероскопия, в том числе офисная, позволяющая при необходимости произвести прицельную биопсию подозрительного участка эндометрия с последующим его гистологическим исследованием. Однако инвазивность этих методов ограничивает их использование в амбулаторной практике.

Более доступным в условиях женской консультации для оценки состояния эндометрия является цитологическое исследование аспирата из полости матки, но результат указанного исследования не всегда совпадает с данными гистологического заключения, порой оказываясь ложноотрицательным. Так, частота ошибок при выявлении АГЭ приближается к 30%, когда последняя принимается за простую ГЭ, а гиподиагностика РЭ в отдельных случаях достигает 20% [11]. Кроме того, отсутствуют общепринятые цитологические критерии степени выраженности ГПЭ. Диагностические сложности возникают и при малом содержании отдельных типов клеток в аспирационном материале [22].

Согласно оценке экспертов ВОЗ, констатирувавших отсутствие в настоящее время надежных программ скрининга предопухолевой и опухолевой патологии тела матки, с помощью которых удалось бы доказать возможность снижения заболеваемости от этой причины. Кроме того, показатели активного выявления указанных заболеваний в РФ остаются низкими и неадекватными современным возможностям медицины и свидетельствуют о необходимости усовершенствования существующих и разработки новых скрининговых программ [21]. В связи с этим сохраняется потребность в применении на доклиническом этапе дополнительных неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики патологии мио-эндометрия, которые могли бы повысить точность проводимого исследования или использоваться в качестве скрининга.

За последние годы в клинической медицине получила развитие новая диагностическая технология («Литос-система»), основанная на оценке морфологической картины БЖ на этапах фазового перехода

их в твердое состояние. БЖ представляют собой сложную динамическую дисперсную систему, содержащую агрегаты белков, липидов и других биомолекул [21]. В процессе перехода БЖ в твердое состояние происходит передача информации о её молекулярной организации на макро- и микроскопический уровень, выражающаяся в появлении в структуре сухой капли – фазии аномальных структур, выявляемых при микроскопии.

Патологические процессы в матке приводят, прежде всего, к нарушению локального гомеостаза. Исследованиями Е.Г. Шварева и соавт. (1993) было установлено, что определение некоторых опухолевых маркеров в эндометриальных аспиратах или смывах для диагностики ГПЭ, РЭ более эффективно, чем их исследование в сыворотке крови [22].

По нашему мнению, при ГПП мио-эндометрия различной степени выраженности в репродуктивном возрасте ценную информацию могут содержать менструальные выделения (МВ) – биологическая жидкость (БЖ), секретлируемая непосредственно патологически измененным органом. В литературе имеются немногочисленные исследования, касающиеся информативности МВ у пациенток репродуктивного возраста.

Морфологическая картина фаций больных с патологией мио-эндометрия, формирующаяся в процессе высыхания БЖ, зависит от её химического состава. Следовательно, структура БЖ представляет собой суммарную сжатую информацию о состоянии организма или органа. Способность выявлять изменения биоструктур на уровне молекулярных нарушений открывает принципиально новые возможности в области ранней, доклинической диагностики развития патологических процессов матки [21].

Несомненным преимуществом использования в работе новой диагностической технологии является возможность многократного неинвазивного или малоинвазивного забора материала в условиях женской консультации для выявления ГПП матки у женщин «групп риска» и последующего мониторинга за эффективностью проводимого лечения.

Список литературы

1. Микроинвазивный рак эндометрия: клинико-морфологическая характеристика и принципы ранней диагностики / Л.А. Ашрафян, В.Л. Огрызкова и др. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сборник научных трудов XX Юбилейной международной научно-практической конференции. – М., 2007. – С. 444–445.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 119 с.

3. Бурлев В.А., Павлович С.В. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы) // Проблемы репродукции – 2004. – № 1. – С. 13–18.
4. Вихляева Е.М. Лейомиомы матки: руководство по диагностике и лечению. – М., 2004. – 399 с.
5. Гинекология по Эмилио Новаку / род ред. Дж. Берека и др. – М., 2002. – С. 665–66.
6. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2009. – 46 с.
7. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М., 2005. – 348 с.
8. Возможности использования теломеразной активности в оценке темпов роста миомы матки / М.В. Коваль, С.И. Аскольская, Л.В. Адамян, А.И. Глухов, О.В. Зимник // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических больных; под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М., 2010. – С. 137–139.
9. Нечушкина В. М. Тактика лечения рака тела матки / В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов и др. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сборник научных трудов XX Юбилейной международной научно-практической конференции. – М., 2007. – С. 451–453.
10. Новик А.А., Камиллова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза / под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 224 с.
11. Новикова Е.Г. Лечение атипичской гиперплазии эндометрия / Е.Г. Новикова, О.В. Чулкова // Практическая онкология. – 2004. – № 1. – С. 52–59.
12. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. – М.: МИА, 2005. – С. 228–254.
13. Радзинский В.И., Запиртова Е.Ю., Полина М.Л. Иммуная паритурга беременности // Status praesens. – 2011. – № 07. – С. 30–35.
14. Савицкий Г.А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб., 2000. – 233 с.
15. Саркисян А.Г. Особенности изменения метаболических процессов при атрофических кольпитах и их коррекция: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
16. Сидорова И.С., Заратьянц О.В., Леваков С.А. Диагностическая медицинская морфометрия. – М., 2002. – С. 192–199.
17. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Закаблуква С.В. Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. – 2006. – Т. 08/№ 4. – С. 63–67.
18. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрел-релизинг система // Гинекология. – 2012. – № 3. – С. 62–64.
19. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Демура Т.А. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости // Status Praesens. – 2012. – № 08. – С. 23–26.
20. Фролова М.Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике. – СПб., 2003. – 24 с.
21. Шабалин В.Н. Фундаментальные основы биологических ритмов / В.Н. Шабалин, С.Н. Шагохина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2000. – № 8. – С. 4–7.
22. Шварев Е.Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 34 с.
23. Arends M.J. Apoptosis in the endometrium // Histopathology. – 1999. – Vol. 34. – № 2. – P. 99–105.
24. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – № 2 Sep-Oct;19(5). – P. 562–71.
25. Benschushan, A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility – preserving treatment // Eur J(Obstet Gynecol Reprod Biol) – 2004. – № 117(2). – P. 132–137.
26. Gurer Orhan, H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers [Text] / H. Gurer Orhan, H. U. Sabir, H. Ozgunes // Toxicology. – 2004. – Vol. 195. – № 2–3. – P. 147–154.

References

1. Ashrafyan L.A. Micro-invasive endometrial cancer: clinical and morphological characteristics and principles of early diagnosis [Text] / L.A. Ashrafyan, V.L. Ogryzkova and others // Modern technologies in diagnosis and treatment of gynecological diseases: a collection of scientific works of the twentieth Anniversary of the international scientific-practical conference. M., 2007. pp. 444–445.
2. Bershtein L.M. Hormonal cancerogenesis. St. Petersburg.: Nauka, 2000. 119 p.
3. Burlev V.A., Pavlovich S.V. The impact of drug therapy on the proliferation and apoptosis in patients with uterine fibroids (review) // Problems of reproduction 2004. no. 1. pp. 13–18.
4. Vikhlyeva E.M. Leiomyomas [Text]: A guide to diagnosis and treatment / E.M. Vikhlyeva M., 2004. 399 p.
5. Gynecology by Emil Novak / Under red.Dzh. Berec, etc. M., 2002. p. 665–66.
6. Dikareva L.V. Uterine hyperplasia: clinical and diagnostic value of markers of biological fluids: authoref.dis. ... Dr. med. Sc. Volgograd, 2009. 46 p.
7. Kiselev V.I., Lyashenko A.A. Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes. Moscow, 2005. 348 p.
8. Koval M.V., Askolskaya S.I., Adamyan L.V., Glukhov A.I., Zimnik O.V. The possibility of using telomerase activity in assessing the growth of uterine fibroids // New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological patients. Edited by Sukhikh G.T., Adamyan L.V. M., 2010. pp. 137–139.
9. Nechushkina V.M. Clinical management of uterine cancer / V.M. Nechushkina, V.V. Kuznetsov and others // Modern technologies in diagnosis and treatment of gynecological diseases: a collection of scientific works of the twentieth Anniversary of the international scientific-practical conference. M., 2007. pp. 451–453.
10. Novik A.A., Kamilova T.A., Tsygan V.N. Introduction to the molecular biology of cancerogenesis // Edited by Yu.L. Shevchenko. GEOTAR MED. 2004. 224 p.
11. Novikova E.G. Treatment of atypical endometrial hyperplasia [Text] / E.G. Novikova, O.V. Chulkova // Practical Oncology. 2004. no. 1. pp. 52–59.
12. Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and early endometrial cancer in women of reproductive age. Moscow: MIA, 2005. pp. 228–254.
13. Radzinskiy V.I., Zapertova E.J., Polina M.L. Immune score pregnancy // Status praesens. 07/2011. pp. 30–35.
14. Savitskiy G.A. Uterine Fibroids: problems of pathogenesis and pathogenetic therapy / G.A. Savitskiy, A.G. Savitskiy. St. Petersburg., 2000. 233 p.
15. Sarkisyan A.G. Features of metabolic changes during atrophy obesity and its correction [Text]: Author. dis. ... Cand. Med. Sc. / A.G. Sarkisyan. M., 2003. 24 p.
16. Sidorov I.S., Zaratyants O.V., Levakov S.A. Diagnostic medical morphometry. M., 2002. p. 192–199.
17. Sidorov I.S., Sheshukova N.A., Zakablukova S.V. Endometrial pathology in the presence of uterine fibroids // Gynecology. 2006. Vol. 08. no. 4. P. 63–67.

18. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A. Benign hyperplasia of the uterus and the levonorgestrel-releasing intrauterine system // *Gynecology*. 2012. no. 3. pp. 62–64.
19. Unanyan A.L., Sidorov I.S., Demura T.A. Chronic endometritis and HPV disturbing news // *Status Praesens*. 08/2012. pp. 23–26.
20. Frolov M. Yu. Possible method to determine the carbonyl groups of serum proteins to assess the state of «oxidative stress» in clinical practice / M.Yu. Frolov. St. Petersburg., 2003. 24 p.
21. Shabalin V.N. The fundamentals of biological rhythms [Text] / V.N. Shabalin, S.N. Shatokhina // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000. no. 8. pp. 4–7.
22. Shvarev E.G. Tumor markers in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of hormone therapy for endometrial cancer authoref.dis. ... Dr. Med. Sc. / E.G. Shvarev. St. Petersburg., 1993. 34p.
23. Arends M.J. Apoptosis in the endometrium / M.J. Arends // *Histopathology*. 1999. Vol. 34. no. 2. pp. 99–105.
24. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia // *J.Minim. Invasive Gynecol*. 2012. no. 2 Sep-Oct; 19(5): 562–71.
25. Benschushan, A. Endometrial adenocarcinoma in young patients: evaluation and fertility preserving treatment / A. Benschushan. // *Eur J(Obstet Gynecol Reprod Biol)* 2004. 117(2). pp. 132–137.
26. Gurer Orhan, H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers [Text] / H. Gurer Orhan, H.U. Sabir, H. Ozgunes // *Toxicology*. 2004. Vol. 195. no. 2–3. pp. 147–154.

Рецензенты:

Павлов Р.В., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань;

Кутуков В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 01.08.2013.