

ЛИТЕРАТУРА

1. Еричев В. П., Слепова О. С., Ловлаче Дж. Н. // Глаукома. — 2001. — № 1. — С. 11—17.
2. Измайлова С. Б. Хирургическое лечение основных форм глаукомы с использованием гидрогелевого дренажа в проникающей хирургии малых разрезов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 24.
3. Мошетьева Л. К., Алексеев И. Б., Кошечкина Е. А. Метод хирургического лечения пациентов с субкомпенсированной и некомпенсированной глаукомой, ранее перенесших фистулизирующую операцию: Пособие для врачей. — М., 2007. — С. 2—3.

4. Слонимский А. Ю., Алексеев И. Б., Долгий С. С. и др. // Глаукома. — 2012. — С. 55—59.
5. Чекареева Л. Т., Юрьева Т. Н., Шестаков А. О. и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2000. — № 4. — С. 20—22.

Контактная информация

Фокин Виктор Петрович — д. м. н., профессор, директор Волгоградского филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова», e-mail: mntk@isee.ru

УДК 618.173+611.664

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Н. И. Свиридова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей*

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 108 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет [средний возраст — $(48,12 \pm 2,15)$ лет] с рецидивирующей гиперплазией эндометрия. Нами выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии ER- α , PR и маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA в эпителии желез и стромы эндометрия. Экспрессия рецепторов характеризовалась преобладанием PR относительно ER- α у пациенток с ПГЭ и СГЭ. Установлено максимальное снижение иммуногистохимического индекса PR при СГЭ по сравнению с таковым в контрольной группе. Обоснован дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия.

Ключевые слова: перименопауза, гиперплазия эндометрия, рецепторы половых стероидов, маркеры пролиферации.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF A DIFFERENTIATED APPROACH TO TREATMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN PERIMENOPAUSE

N. I. Sviridova

We carried out a comprehensive clinical and laboratory study in which 108 patients aged 41 to 53 ($48,12 \pm 2,15$) years with recurrent endometrial hyperplasia (EH) were engaged. We performed an immunohistochemical study of the expression of ER- α , PR and the Ki-67 and PCNA proliferation markers in the epithelium of endometrial glands and stromal cells. Receptor expression was characterized by a predominance of PR over ER- α in patients with simple endometrial hyperplasia (SEH) and complex endometrial hyperplasia (CEH). We established a maximal reduction in the PR immunohistochemical index in CEH as compared with those in the control group. The differentiated approach to treatment of endometrial hyperplasia was substantiated.

Key words: perimenopause, endometrial hyperplasia, sex steroid receptors, proliferation markers.

Несмотря на значительные успехи в изучении этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), многие вопросы лечения и профилактики данной патологии в настоящее время еще далеки от окончательного решения [1—7].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [2, 7, 12], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной желе-

зы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [7]. Только за последние 10 лет заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8 % [2]. Следует отметить, что ежегодно в мире выявляют примерно 150000 новых больных раком тела матки и 42000 женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65—69 лет и составляет 68,7 случая на 100000 женщин [12]. В 20—25 % случаев заболевание диагности-

руют у женщин переходного возраста, в 5 % — у больных в возрасте моложе 40 лет. К сожалению, вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [1, 2, 3, 7, 9, 12]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20—30 % случаев [3].

Высокая частота рецидивирования гиперплазии эндометрия диктует необходимость совершенствования тактики ведения больных и оптимизации принципов применения гормональной терапии.

В литературе последних лет широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами [7—11]. Установлено, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом зависит от рецепторного фенотипа эндометрия [8, 10]. В настоящее время выделяют два типа эстрогеновых рецепторов (ER): ER- α и ER- β , и две изоформы прогестеронового рецептора (PR): PR-A и PR-B. Следует отметить, что ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия [8, 10, 11]. В течение нормального менструального цикла их содержание претерпевает закономерные колебания: уровень ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы, при этом уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции [8]. По данным Чернуха Г. Е. и соавт. (2011), концентрация ER и PR варьирует не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки, хотя данные литературы относительно экспрессии ядерных стероидных рецепторов, уровня цитозольных рецепторов при ГПЭ противоречивы [8, 10]. Многие авторы отмечают наличие взаимосвязи с формой ГЭ, указывая на высокое содержание ER при простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ), уменьшение — при сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ), особенно при атипической гиперплазии (АГЭ) [8]. Подобная закономерность прослеживается и в отношении PR [10]. Наряду с этим, в ряде других исследований не выявлено значительных изменений рецепторного фенотипа эндометрия при ГЭ и зависимости экспрессии рецепторов от ее формы [11].

Существует точка зрения, что различная экспрессия рецепторов половых стероидов в гиперплазированной эндометрии ассоциируется с разной ответной реакцией на терапию прогестагенами, которые подобно натуральному прогестерону нейтрализуют влияние эстрогенов путем уменьшения содержания PR и ER [8]. Вероятно, высокую экспрессию рецепторов к половым стероидным гормонам следует рассматривать как прогностический фактор адекватной реакции на воздействие экзогенным гормоном, что требует дополнительного изучения и обоснования. В то время как снижение экспрессии, сопряженное с нарушением сигнальных

путей, регулирующих действие половых стероидов и сочетающееся с возрастанием экспрессии факторов роста свидетельствует о формировании автономии клетки и, соответственно, о возникновении резистентности к проводимой терапии прогестагенами.

Кроме того, важную роль в развитии пролиферативных процессов в эндометрии играет дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза. Вместе с тем, результаты исследований экспрессии биомолекулярных маркеров пролиферации (PCNA, Ki-67) в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГПЭ достаточно противоречивы [8, 10, 11].

Это диктует необходимость изучения особенностей экспрессии рецепторов к половым стероидам и клеточной пролиферации у пациенток с ГПЭ в перименопаузе.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе на основании выявленных морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование 108 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет с рецидивирующей гиперплазией эндометрия. Средний возраст обследуемых составил (48, 12 \pm 2, 15) лет.

Всем пациенткам были выполнены трансвагинальное ультразвуковое сканирование, гистероскопия с разделным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием соскобов эндометрия и цервикального канала. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрения на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования.

Наряду с традиционными методами исследования нами проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов (ER- α , PR) к половым стероидным гормонам и маркеров клеточной пролиферации (Ki-67, PCNA). Иммуногистохимическому исследованию были подвержены 74 образца ткани эндометрия, полученные от 64 больных с ПГЭ и СГЭ и 10 здоровых женщин, обратившихся для подбора контрацепции, которым в среднюю фазу пролиферации была выполнена биопсия эндометрия. Перед проведением иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. Депарафинированные срезы ткани эндометрия помещали на высокоадгезивные предметные стекла, использовали моноклональные антитела (Daco Cytomation, Дания) к рецепторам эстрогенов (ER- α) (1:35) и прогестерона (PR) (1:50), к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA (1:200) и Ki-67 (1:40). Для восстановления антигенной активности срезы подвергали обработке 0,01 М-цитратным буфером с pH 6,0 в течение 15 минут в мини-авто-

клавле «2001 Retriever» (Pick Cell). Затем срезы инкубировали с 0,3%-м пероксидом водорода для блокирования эндогенной активности пероксидазы, обрабатывали нормальной козьей сывороткой для снижения неспецифического связывания и инкубировали со специфическими первичными антителами при 40 % в течение 12 часов. Для инкубации использовали иммунопейнер «Envision +» (Daco Cytomation, Дания). После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandonmount TM» (США).

Результаты специфического иммуногистохимического исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматической мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышинный и кроличий) фирмы (Daco Cytomation, Дания) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER- α , PR, PCNA, Ki-67). Результаты реакции с антителами ER- α , PR, PCNA, Ki-67, имеющими ядерную локализацию, оценивали с помощью автоматизированного количественного анализа измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Количественный анализ результатов иммуногистохимических реакций проводили под увеличением объектива $\times 400$, в участках соскобов и биоптатов с преобладающими диагностическими проявлениями. Интенсивность ИГХ реакции к ER- α и PR в ядрах клеток эпителия желез и стромы оценивали по методу гистологического счета H-score по формуле — $S = 1a + 2b + 3c$, где a — % слабо окрашенных ядер клеток, b — % умеренно окрашенных ядер клеток, c — % сильно окрашенных ядер клеток (McClelland R. A., et al., 1991). При этом интенсивность окраски (количество окрашенных ядер или цитоплазмы на 100 клеток) оценивалась в баллах (1 балл — слабая, 2 балла — умеренная, 3 балла — высокая). Таким образом, степень выраженности экспрессии ER- α и PR оценивали по балльной шкале: 0—10 баллов — отсутствие экспрессии, 11—100 — слабая экспрессия, 101—200 — умеренная экспрессия, 201—300 — выраженная экспрессия. Интенсивность ИГХ реакции к белкам Ki-67 и PCNA оценивали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток).

Для углубленного изучения полученных цифровых результатов применялись методы вариационной статистики в модификации алгоритмов пакета прикладных программ «Statistica 6,0». Определяли достоверность различий сопоставляемых средних величин по параметрическому критерию Стьюдента (t). Для несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что в структуре нарушений менструального цикла обследуемых па-

циенток доминировала олигоменорея (у 63,9 % больных), чередующаяся с менометроррагиями, у 30 (27,8 %) пациенток отмечались меноррагии, а у 4,6 % — олигоменорея, в то время как у 3,7 % женщин клинических проявлений гиперплазии эндометрия не наблюдалось.

У всех пациенток в анамнезе имелись повторные диагностические выскабливания стенок полости матки. Среднее число ранее произведенных диагностических выскабливаний составило $4,2 \pm 0,1$. Среди обследованных женщин 65 (60,2 %) получали гормональную терапию (гестагенами, агонистами гонадолиберина и КОК) в течение 6 месяцев в стандартных дозах. Впоследствии у 16 (14,8 %) из них гормонотерапия была отменена через 2—3 месяца в связи с развитием осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; 23 (21,3 %) женщины прекратили прием гормональных препаратов самостоятельно в ближайшие три месяца без объяснения причины. У 12 пациенток на фоне приема гестагенов наступил рецидив ГЭ.

Из 108 обследованных больных 43 (39,8 %) пациентки ранее не получали гормональной терапии ввиду наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии. В структуре экстрагенитальной заболеваемости у пациенток с ГПЭ эндометрия лидирующее положение занимала сердечно-сосудистая патология, которая, в основном, была представлена артериальной гипертензией, проявляющейся как в форме гипертонической болезни (31,5 %), так и в форме НЦД по гипертоническому типу, которая была выявлена у 15 (13,8 %) женщин. Заболевания органов желудочно-кишечного тракта встречались практически у каждой второй пациентки (44,4 %) с гиперплазией эндометрия. Из перенесенных заболеваний органов дыхательной системы, кроме частых острых респираторных заболеваний, тонзиллитов и фарингитов, у 22 (20,4 %) женщин основной группы выявлены хронические бронхиты. Особое место в структуре экстрагенитальной заболеваемости пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии занимает патология эндокринной системы, которая была выявлена у 67 (62 %) женщин. Практически каждая вторая пациентка страдала ожирением (46,3 %). Сахарный диабет типа II встречался у 8,3 % женщин.

При выполнении эхографии оценивали размеры матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников; особое внимание обращали на величину и структуру срединного М-эха ($M \pm m$). У 57 (52,8 %) больных, ультразвуковое исследование которых было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 мм до 20 мм ($15,2 \pm 3,4$) мм, что свидетельствовало о наличии гиперплазированного эндометрия. В 28,7 % случаев, при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5—7 дней), М-эхо варьировало от 10 мм до 15 мм ($12,6 \pm 2,1$) мм. У 20 (18,5 %) пациенток ультразвуковое исследование выполнено на

фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом толщина М-эха была от 16 мм до 20 мм ($18,4 \pm 2,2$) мм. Таким образом, независимо от продолжительности кровотечения и дня менструального цикла, УЗИ подтверждало ГПЭ у всех пациенток. В 40,7 % случаев ультразвуковые критерии ГЭ сочетались с признаками миомы матки (выявлены субсерозные и интрастициальные миоматозные узлы, размерами от 5 мм до 30 мм). У 30 (27,8 %) пациенток с ГПЭ выявлена диффузная форма аденомиоза I степени (неоднородность структуры миометрия с точечными анэхогенными и гиперэхогенными включениями, разница между толщиной передней и задней стенок матки).

При гистероскопическом исследовании, картина гиперплазии эндометрия установлена в 97,2 % случаев. В результате гистологического исследования из 108 пациенток у 65 (60,2 %) была диагностирована простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ), у 26 (24,1 %) — сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ), а у 17 (15,7 %) — атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Все пациентки с АГЭ были исключены из дальнейшего исследования ввиду необходимости проведения им оперативного лечения.

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить особенности экспрессии ER- α и PR и маркеров клеточной пролиферации как в эпителии желез, так и строме эндометрия у пациенток с ГПЭ (ПГЭ и СГЭ) в сравнении с таковыми у женщин контрольной группы, находящихся в средней фазе пролиферации менструального цикла. Согласно полученным результатам иммуногистохимического анализа, наиболее высокий уровень экспрессии ER- α и PR отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез, так и в строме (табл. 1). Установлено, что средний уровень экспрессии ER- α в эпителии желез у пациенток с ПГЭ составил ($141,5 \pm 8,5$) балла и был достоверно ниже, чем в контрольной группе; средний уровень экспрессии PR в эпителии желез составил ($212,2 \pm 5,1$) балла ($p < 0,05$). В группе пациенток со СГЭ средний уровень экспрессии ER- α в эпителии желез составил ($123,04 \pm 6,1$) балла, а уровень PR — ($172,3 \pm 7,3$) балла, что также статистически достоверно различалось с показателями контрольной группы. При оценке равномерности распределения рецепторов в эпителии желез

эндометрия выявлено, что у 14 (36,8 %) пациенток с ПГЭ и в 53,8 % случаев со СГЭ имело место нерегулярное распределение ER- α и/или PR, вплоть до их полного исчезновения. При этом наибольшее число «рецептор-негативных» зон приходилось на ER- α как при ПГЭ, так и при СГЭ.

Обращает на себя внимание тот факт, что независимо от формы гиперплазии эндометрия, более низкая ER- α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми (табл. 1). Как видно из данных, представленных в табл. 1, аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии PR. При оценке экспрессии рецепторов в строме при ПГЭ выявлено, что экспрессия ER- α составила ($117,8 \pm 8,4$) балла, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе, а экспрессия PR — ($182,6 \pm 6,4$) балла. Установлено, что у пациенток со СГЭ уровень экспрессии ER- α составил ($85,4 \pm 7,2$) балла, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе, а экспрессия PR — ($138,6 \pm 4,1$) балла.

При сравнительном анализе уровня рецепторов в эпителии желез и клетках стромы (экспрессию ER- α у пациенток как с ПГЭ, так и со СГЭ) соотношение стероидных рецепторов ER/PR в железах у пациенток контрольной группы составило 1,0, что значительно превышало аналогичные показатели при ПГЭ и СГЭ (0,67 и 0,71) ($p < 0,05$). Соотношение стероидных рецепторов ER/PR в строме эндометрия у женщин контрольной группы составило 0,9, что было достоверно выше, чем у пациенток при ПГЭ и СГЭ (0,65 и 0,62) ($p < 0,05$). Таким образом, содержание стероидных рецепторов при ГПЭ характеризуется преобладанием уровня PR относительно ER- α .

Оценка экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и PCNA свидетельствует о том, что ее уровень как в эпителии желез, так и в строме был более низким при ПГЭ, чем в неизменном эндометрии стадии пролиферации (табл. 2). Следует отметить, что независимо от формы ГЭ, наиболее высокая экспрессия Ki-67 и PCNA отмечена в железах эндометрия, чем в строме ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что достоверных различий по маркерам пролиферации в зависимости от формы гиперплазии эндометрия выявить не удалось.

Таблица 1

Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам при различных формах ГПЭ

Показатели	ER- α		PR	
	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия
Стадия пролиферации	$226,4 \pm 8,5$	$174,2 \pm 5,2$	$235,1 \pm 9,2$	$198,3 \pm 8,2$
ПГЭ	$141,5 \pm 6,3^*$	$117,8 \pm 8,4^*$	$212,2 \pm 5,1^{**}$	$182,6 \pm 6,4^{**}$
СГЭ	$123,04 \pm 6,1^*$	$85,4 \pm 7,2^*$	$172,3 \pm 7,3^*, **$	$138,6 \pm 4,1^{**}$

*Достоверность различий по отношению к группе контроля ($p < 0,05$);

**достоверность различий уровней рецепторов в группах с ПГЭ и СГЭ ($p < 0,05$).

Экспрессия Ki-67 и PCNA при различных формах ГПЭ

Показатели	Ki 67		PCNA	
	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия	эпителий желез эндометрия	строма эндометрия
Стадия пролиферации	24,68 ± 8,12	20,05 ± 5,74	46,85 ± 18,12	40,06 ± 10,80
ПГЭ	10,61 ± 4,94*	9,88 ± 3,03*	27,72 ± 9,37*	9,84 ± 7,94*
СГЭ	13,94 ± 6,53*	11,20 ± 4,38*	25,84 ± 9,68*	20,61 ± 10,18*

*Достоверность различий по отношению к группе контроля ($p < 0,05$)

Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия пациенток с ГПЭ позволили выявить следующие закономерности: 1) ПГЭ и СГЭ в перименопаузе характеризуются дисбалансом стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия в сравнении с таковыми в неизменном эндометрии фазы пролиферации; 2) при ПГЭ и СГЭ отмечается снижение экспрессии ER- α как в железах, так и строме эндометрия на фоне относительно невысокой пролиферативной активности (Ki-67 и PCNA) в сравнении с нормальным эндометрием фазы пролиферации; 3) экспрессия ER- α и PR характеризуется преобладанием PR в эпителии желез и строме с тенденцией к уменьшению соотношения стероидных рецепторов ER/PR в строме эндометрия.

Различная экспрессия PR у пациенток с ПГЭ и СГЭ диктует необходимость дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии. Наличие высокой (201—300 баллов) или умеренной (101—200 баллов) экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам у больных с ГПЭ обосновывает рациональность гормонотерапии КОК (имеющих в своем составе мощный гестаген, обладающий антипролиферативным действием) и прогестагенами. Наличие слабой (11—100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0—10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия является фактором риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае, вероятно, оправдана терапия агонистами ГнРГ. При рецидивирующей гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде наличие слабой или умеренной экспрессии PR на фоне неоднородного распределения рецепторов, а также наличия «рецептор-негативных» зон в эндометрии, является показанием абляции эндометрия или гистерэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. ПГЭ и СГЭ в перименопаузе характеризуются дисбалансом стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия с преимущественным преобладанием PR.

2. Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцирован-

ного подхода к выбору методов терапии, что позволит оптимизировать тактику ведения больных путем создания адекватных комплексных методов профилактики и лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бантыш Б. Б., Пауков В. С., Коган Е. А. // Архив патологии. — 2012. — № 74 (3). — С. 22—25.
2. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. П., Муйжнек Е. Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. — 468 с.
3. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия. — М., 2009.
4. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Вестник Волгоградского медицинского университета — 2007. — № 4 (24). — С. 3—7.
5. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Вдовин С. В., Сперанский Д. Л. // Вестник Волгоградского медицинского университета — 2012. — № 2 (42). — С. 95—98.
6. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Вестник Волгоградского медицинского университета — 2013. — № 3 (47). — С. 9—15.
7. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 4. — С. 11—15.
8. Чернуха Г. Е., Шигорева Т. В., Могиревская О. А., Силакова А. В. и др. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 64—69.
9. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 16—21.
10. Шешукова Н. А., Макаров И. О. // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 72—78.
11. Amalinei C., Cianga C., Balan R., et al. // Ann. Anat. — 2011. — Vol. 193 (1). — P. 1463—1471.
12. International collaboratios in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. — Timori Milan, 2009. — Vol. 95. — P. 579—596.

Контактная информация

Свиридова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ObGyn07@yandex.ru