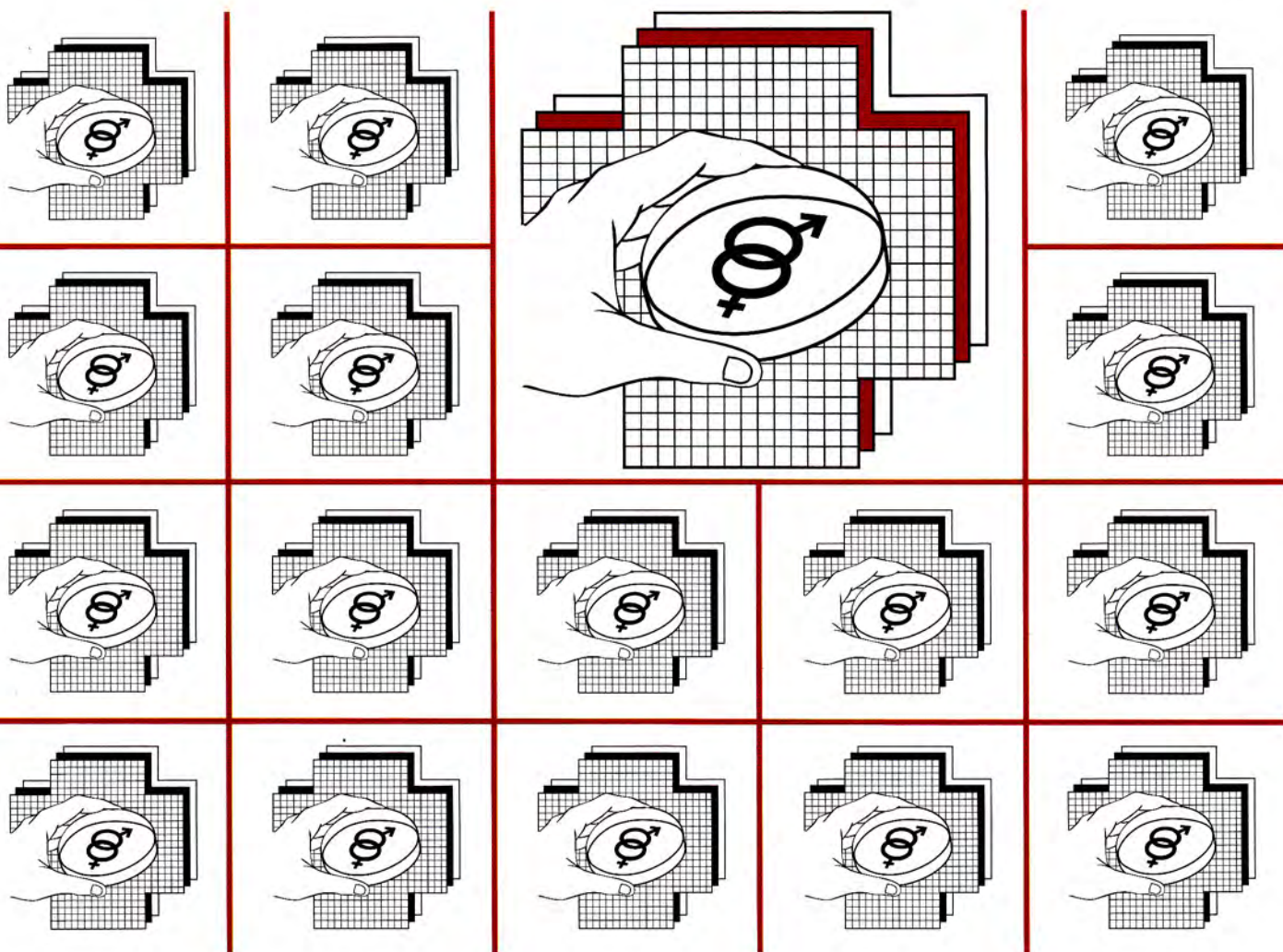


Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

Том 12

3/2006



ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИА СФЕРА

Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия

О.В. ШАРАПОВА², А.А. ОСИПОВА¹, А.В. САМОЙЛОВА^{3,4}, В.А. МАТВЕЕВА⁴, А.Г. ГУНИН³

¹Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета;

²Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Москва; ³кафедра акушерства и гинекологии Чувашского государственного университета; ⁴Республиканский перинатальный центр Чувашской Республики, Чебоксары

Рандомизированное слепое ретроспективное исследование показало, что у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия уровень эстрадиола ниже (статистически недостоверно), а пролактина ниже (статистически достоверно), чем у женщин того же возраста без патологии эндометрия. Возможно наличие гиперплазии эндометрия связано со снижением уровня пролактина.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, пролактин, эстрадиол.

Рак эндометрия является классической гормонально-зависимой опухолью [2, 32, 38]. Термин «гормонально-зависимая опухоль» означает, что гормональное воздействие на нормальную ткань способно привести к развитию в ней злокачественной трансформации. Ранние представления о таком виде возникновения опухоли подразумевали, что повышенная концентрация определенного гормона постепенно приводит к злокачественной трансформации [21]. С этим были связаны исследования, направленные на поиск длительной гиперэстрогемии [3]. Действительно, в ряде случаев удалось установить, что длительная гиперсекреция эстрогенов ассоциирована с наличием доброкачественных и злокачественных процессов в матке, таких как фибромиома матки, гиперплазия и рак эндометрия [2, 3]. Однако, как показывают другие данные, эти же патологические процессы возникают и без гиперэстрогемии [2, 21, 38]. Это обстоятельство подтолкнуло дальнейшее развитие исследований в данном направлении. В результате были установлены новые общебиологические закономерности действия эстрогенов и стероидных гормонов в целом [8]. Стало понятно, что для реализации своих эффектов в тканях-мишенях эстрогеновые гормоны используют множество внеклеточных и внутриклеточных посредников [1, 21]. Нарушение в работе этих посредников приводит к изменению действия эстрогенов на органы-мишени. В качестве таких посредников выступают различные гормоны, факторы роста, липидные медиаторы, цитокины, биогенные амины и др. [8]. Таким образом, можно предположить, что для того чтобы в эндометрии возник злокачественный процесс, эстрогены должны действовать

на него в совокупности с каким-то ненормальным окружением. Многочисленные эксперименты на животных с изменением гормонального фона и введением эстрогенов подтверждают это предположение [8, 12, 18, 31]. Однако такой уникальный гормональный статус у женщин с раком эндометрия до сих пор не охарактеризован. Это связано, на наш взгляд, с вполне естественными клиническими трудностями. Например, пациенты онкогинекологических отделений получают множество лекарственных препаратов, способных в той или иной степени изменять гормональный фон. Кроме того, такое заболевание, как рак, не возникает одномоментно, а для его развития, особенно до клинической стадии, требуется длительное время. И те особенности гормонального статуса, которые послужили толчком к развитию рака, возможно изменились со временем, а в эндометрии уже возникли необратимые изменения. Таким образом, чтобы понять значение гормонального статуса в индукции рака эндометрия, необходимо иметь представления о концентрации гормонов, которые были у пациентки задолго до его развития и тем более диагностирования.

Хорошо известно, что в большом проценте случаев развитию рака эндометрия предшествует его гиперплазия [1, 8, 31]. И возможно, что характеристика гормонального статуса женщин с гиперплазией эндометрия позволит выявить те особенности гормонального статуса, которые в последующем подтолкнут эндометрий к злокачественной трансформации. Поэтому целью настоящей работы явилось исследование гормонального статуса женщин с гиперпластическими процессами эндометрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы данные амбулаторных карт пациенток, которые проходили обследование в отделении планирования семьи и репродукции Республиканского перинатального центра Минздравсоцразвития Чувашской Республики (Чебоксары). Все пациентки до начала обследования дали свое письменное согласие на использование данных их амбулаторных карт для научно-исследовательских целей.

Для отбора пациенток использовались журналы регистрации отделения центра, которые содержали паспортные данные и сведения о возрасте, клиническом и гистологическом диагнозе. Для исследования были отобраны две группы пациенток. Единственным критерием для выборки служил факт наличия или отсутствия записи в журналах о гиперплазии или полипе эндометрия. Следует отметить, что авторы исследования не имели исходной информации о гормональном статусе пациенток, а сотрудник, проводивший отбор амбулаторных карт, не знал о целях проводимого исследования. Следовательно, выборка пациенток может быть квалифицирована как случайная и слепая. Таким образом, было отобрано по 55 амбулаторных карт женщин, у которых была диагностирована гиперплазия или полип эндометрия, и без таковых.

После отбора по регистрационным журналам из архива были извлечены амбулаторные карты пациенток, из которых были выписаны следующие данные:

1. Возраст.
2. Параметры менструальной функции.
3. Формулировка клинического диагноза.

4. Содержание в сыворотке крови эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина. Содержание ФСГ («Алкор Био», Россия), ЛГ («Алкор Био», Россия), пролактина («Алкор Био», Россия) и эстрадиола («BCM Diagnostics», США) в сыворотке крови определяли на 3-й день, а прогестерона («Алкор Био», Россия) — на 21-й день менструального цикла с помощью иммуноферментного анализа. Исследования проводились с применением анализатора иммуноферментных реакций Униплан (Россия) по протоколам, рекомендуемым производителями диагностических наборов.

5. Изменение толщины эндометрия по данным ультразвукового исследования, проводимого на 21-й день менструального цикла с использованием ультразвукового сканера ALOKA SSD 1700.

6. Гистологический диагноз по биопсии эндометрия, выполняемой на 21-й день менструаль-

ного цикла. Для исследования состояния эндометрия выполнялось диагностическое выскабливание полости матки, материал фиксировался в 10% растворе формальдегида, обезживали в спиртах и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Патологоанатомический диагноз ставили на основании критериев, рекомендованных ВОЗ [40].

Пациентки, проходящие обследование, не принимали никаких лекарственных препаратов, включая препараты половых гормонов, как минимум в течение полугода до начала обследования.

Статистический анализ. По каждой группе данных рассчитывались средние арифметические величины и их стандартные ошибки. Достоверность отличий определяли с применением непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все данные пациенток были выписаны и проведен их предварительный анализ. В результате этого 4 пациентки из группы без гиперплазии и 1 пациентка из группы с гиперплазией или полипозом эндометрия были исключены из исследования по причине отсутствия всех необходимых данных.

Данные патологоанатомического исследования биопсий эндометрия показали, что в группе пациенток без гиперплазии или полипа эндометрия у 27,45% диагностирован эндометрий в фазе пролиферации и у 72,54% — эндометрий в фазе секреции (см. таблицу). В группе пациенток с гиперплазией или полипом эндометрия у 48,15% выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, у 3,7% — атипическая гиперплазия эндометрия и у 50% — полип эндометрия (см. таблицу).

В группе пациенток без гиперплазии или полипа эндометрия по данным ультразвукового исследования толщина эндометрия была на 22% меньше, чем у пациенток, имеющих гиперплазию или полип (см. таблицу).

Таким образом, результаты исследований биопсий эндометрия и сведения о толщине эндометрия объективно демонстрируют наличие гиперплазии или полипа эндометрия в одной группе больных и отсутствие в другой.

Дальнейший анализ показал, что в группе без гиперплазии эндометрия средний возраст женщин был $29,75 \pm 0,73$ года, у 52,94% пациенток был поставлен диагноз первичного бесплодия, у 47,06% — вторичного бесплодия (см. таблицу). В группе с гиперплазией или полипом эндометрия средний возраст пациенток составил $30,79 \pm 0,76$

года, диагноз первичного бесплодия был установлен у 57,41%, а вторичного — у 42,59% (см. таблицу).

В группе пациенток без гиперплазии или полипа эндометрия у 46 (90,2%) женщин был обнаружен хронический воспалительный процесс в матке или малом тазу, у 2 (3,92%) хронический воспалительный процесс сочетался с эндометриозом, у 1 (1,96%) диагностирован эндометриоз и у 2 (3,92%) не выявлено патологии со стороны органов малого таза. Среди пациенток с гиперплазией или полипом эндометрия у 48 (88,89%) диагностирован хронический воспалительный процесс в матке или малом тазу, у 3 (5,56%) выявлен хронический воспалительный процесс в матке или малом тазу и эндометриоз, у 1 (1,85%) диагностирован эндометриоз, у 1 (1,85%) — хронический воспалительный процесс в матке или малом тазу и синдром поликистозных яичников и у 1 (1,85%) не было обнаружено патологии со стороны органов малого таза.

Для определения достоверности различий между группами по этим параметрам был использован критерий χ^2 . Его результаты показали отсутствие достоверных ($p < 0,05$) значений, что свидетельствует об однородности групп по параметрам возраст и диагноз.

Характеристика менструальной функции пациенток обеих групп представлена в таблице. Сравнение с помощью критерия Вилкоксона—Манна—Уитни не выявило достоверных различий ($p < 0,05$) между всеми данными, характеризующими менструальную функцию. Это обстоятельство также свидетельствует об однородности сравниваемых групп по параметрам менструальной функции.

Данные об уровне гормонов в сыворотке крови пациенток сравниваемых групп приведены в таблице.

Можно отметить, что концентрация всех исследованных гормонов у пациенток обеих групп находится в пределах общепринятых норм. Содержание ФСГ, ЛГ и прогестерона практически не различается в сравниваемых группах. Удивительным оказался факт, что у пациенток с гиперплазией или полипом эндометрия содержание эстрадиола было на 25% ниже, чем у женщин без гиперплазии или полипа эндометрия (см. таблицу), хотя это различие статистически недостоверно ($p > 0,05$). Кроме того, содержание пролактина у пациенток с гиперплазией или полипом эндометрия оказалось более чем на 32% ниже данных группы без патологии эндометрия (статистически достоверно $p < 0,001$).

Таким образом, можно констатировать, что пациентки с гиперплазией или полипом эндометрия имеют сходный гормональный профиль с

пациентками без гиперпластического процесса эндометрия, за исключением несколько сниженной концентрации эстрадиола и достоверно сниженной концентрацией пролактина.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее высказывались предположения, что пролактин может играть роль в развитии рака эндометрия, который является эстрогензависимым процессом [4, 10, 37]. Какие данные за и против этого предположения можно найти в мировой научной и практической литературе?

Вполне естественно можно предположить, что если эта гипотеза правильна, то большой процент женщин с гиперпролактинемией должны иметь рак эндометрия. Например, среди женщин с пролактиномой, имеющих высокий уровень пролактина, должна быть повышенная частота заболеваемости раком эндометрия. Пролактинома — самая частая опухоль гипофиза, ежегодно диагностируемая у большого количества женщин. Однако в литературе нет множественных публикаций, свидетельствующих о наличии повышенной заболеваемости раком эндометрия у женщин с пролактиномой и с гиперпролактинемией [4, 28].

По этому поводу можно сделать еще одно необычное сравнение. Хорошо известно, что гиперпролактинемия вызывают антагонисты дофамина, которые широко используются в медицине в качестве нейролептиков и седативных средств [22, 33]. Следовательно, женщины, использующие эти лекарства, должны иметь гиперпролактинемия [11, 34, 46]. Среди женщин, принимающих антагонисты дофамина в качестве нейролептиков, имеются пациентки с хроническими психическими заболеваниями, таким как шизофрения, которые принимают эти препараты очень продолжительное время и часто всю жизнь. Таким образом, эти женщины имеют хроническую гиперпролактинемия [45, 46]. Однако рак эндометрия не является более частой причиной смерти женщин с хроническими психическими расстройствами, чем в общей популяции [28, 37]. Более того, по данным нескольких исследований, частота смерти от рака у людей с хроническими психическими расстройствами ниже, чем в общей популяции [7, 35, 39, 43].

В базе данных медико-биологической литературы можно найти лишь единичные публикации, описывающие рак эндометрия у женщин с гиперпролактинемией, которые принимали бромкриптин для снижения уровня пролактина [4, 10]. В то же время гиперпролактинемия не отмечена у большинства пациенток с диагностированным раком эндометрия [12, 13, 29, 30, 44,

Характеристика пациенток с гиперпластическим и нормальным эндометрием

Характеристика	Группа			
	без патологии эндометрия	гиперплазия или полип эндометрия	гиперплазия эндометрия	полип эндометрия
Общее число пациенток	51 (100%)	54 (100%)	28	26
В том числе:				
с первичным бесплодием	27 (52,94%)	31 (57,41%)	15	16
со вторичным бесплодием	24 (47,06%)	23 (42,59%)	13	10
Возраст, годы	29,75±0,73	30,79±0,76	30,96±1,08	30,62±1,11
Менструальная функция				
Менархе, годы	13,76±0,25	13,54±0,21	13,43±0,24	13,65±0,34
Менструальная фаза, дни	4,68±0,17	4,96±0,17	4,79±0,24	5,16±0,24
Интервал между менструациями, дни	29,04±1,05	28,71±0,44	29,15±0,71	28,24±0,51
Толщина эндометрия, мм	6,96±0,38	8,49±0,52 <i>p</i> <0,05*	8,52±0,63	8,46±0,86
Гистология эндометрия				
Фаза пролиферации	14 (27,45%)			
Фаза секретиции	37 (72,54%)			
Железисто-кистозная гиперплазия		26 (48,15%)	26	
Атипическая гиперплазия		2 (3,7%)	2	
Полип эндометрия		26 (50%)		26
Концентрация гормонов в сыворотке крови:				
пролактин, мМЕ/л	590,45±49,29	400,71±44,04 <i>p</i> <0,001*	358,04±29,24 <i>p</i> <0,01**	443,38±85,96 <i>p</i> <0,01***
ФСГ, мМЕ/мл	7,62±0,95	7,97±0,49	7,51±0,63	8,43±0,75
ЛГ, мМЕ/мл	4,58±0,52	4,78±0,65	4,47±0,82	5,08±1,02
эстрадиол, пг/мл	80,62±12,75	60,41±9,81	67,19±16,89	53,63±9,62
прогестерон, нмоль/л	23,53±3,55	21,21±2,58	18,31±3,13	24,11±4,28

Примечание. Данные по количеству пациентов и гистологии эндометрия представлены в виде сумм и процентов, все другие данные представлены как средние арифметические величины и их стандартные ошибки.

Достоверность различий: * — группа без патологии эндометрия в сравнении с группой, имеющей гиперплазию или полип эндометрия; ** — группа без патологии эндометрия в сравнении с группой, имеющей гиперплазию эндометрия;

*** — группа без патологии эндометрия в сравнении с группой, имеющей полип эндометрия. Достоверность различий определяли по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни. Отличия всех других данных между группами статистически недостоверны (*p*>0,05).

47]. Кроме того, имеются наблюдения, демонстрирующие гипоплазию матки у женщин с гиперпролактинемией [24].

Следовательно, данные проведенных ранее клинических исследований по этой проблеме весьма противоречивы. Одна часть работ поддерживает концепцию о том, что пролактин вовлечен в развитие рака эндометрия, а другая — аргументированно опровергает их.

Что могут сказать результаты экспериментальных работ? Показано, что пролактин и дофаминергические препараты, изменяющие уровень пролактина в организме, нарушают чувствительность матки к эстрогеновым гормонам. Одна группа статей показывает, что пролактин и гиперпролактинемия, индуцированная метоклопрамидом, уменьшают эстрогензависимую пролиферацию и рост клеток в матке и рост клеточных линий рака эндометрия [15, 23, 26, 42]. Другие на-

блюдения не находят участия пролактина в развитии эстрогензависимых процессов в матке [6, 20, 27]. Кроме того, имеются сведения о стимулирующем влиянии пролактина на эстрогензависимые процессы в матке [20, 25, 36, 41]. Однако все вышеприведенные исследования проведены с использованием кратковременного воздействия эстрогенов, при которых в матке успевают развиться только некоторые эффекты эстрогенов, такие как увеличение массы, активация пролиферации и рост клеток. Другие эстрогениндуцированные эффекты эстрогенов, такие как изменения в типе эпителия желез и покровного эпителия, в количестве и форме желез, в соотношении желез и стромы, в морфологии эпителиальных клеток, и собственно формирование гиперплазии и рака требуют для своего развития длительного воздействия эстрогенов [9, 17, 31]. При создании таких условий, т.е. при длительном воз-

действии эстрогенов, получены убедительные доказательства того, что пролактин препятствует формированию гиперплазии эндометрия и угнетает эстрогениндуцированную пролиферацию и рост клеток в матке у мышей [16]. Таким образом, несмотря на наличие противоречивых данных экспериментальных исследований, все же есть убедительные свидетельства, что пролактин не только не способствует развитию рака эндометрия, но и тормозит этот процесс. Настоящая работа демонстрирует сниженный уровень пролактина у женщин с гиперпластическим процессом в эндометрии, что прямо подтверждает экспериментальные данные [16].

Говоря о сниженном уровне пролактина у больных с гиперпластическим процессом, следует обратить внимание на одну деталь. Снижение уровня пролактина имеет место только в сравнении с данными группы без патологии эндометрия. А если рассматривать абсолютные показатели концентрации пролактина, то в обеих группах они соответствуют общепринятым нормам. Кроме того, в настоящее время клинического понятия гипопролактинемии практически не существует. В основном в качестве патологии рассматривается повышенный уровень пролактина. Однако данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что клиническая практика должна постепенно определяться с нижней границей нормы для концентрации пролактина и необходимо введение такой категории, как гипопролактинемия. И результаты настоящей работы впервые демонстрируют, что сниженный уровень пролактина ассоциирован с гиперпластическими процессами в эндометрии.

Механизм действия пролактина на гиперпластические процессы в эндометрии скорее всего связан со способностью этого гормона уменьшать экспрессию эстрогеновых рецепторов в тканях матки, о чем свидетельствуют данные многих исследований [5, 16]. Недостаток пролактина, возможно, способствует увеличению численности эстрогеновых рецепторов с закономерной активацией всех эстрогензависимых процессов, включая пролиферацию и формирование гиперпластических процессов [5, 14]. Поэтому гиперплазия развивается даже при сниженном уровне эстрадиола в крови. Гиперплазированный эндометрий возможно хуже реагирует на прогестерон, что в свою очередь способствует прогрессированию гиперплазии и уменьшению синтеза пролактина в самом эндометрии. Хорошо известно, что прогестерон стимулирует синтез пролактина в клетках стромы эндометрия, и маточный пролактин вносит вклад в общий уровень циркулирующего в организме пролактина [14]. Поэтому возможно, что снижение уровня пролактина у

женщин с гиперплазией эндометрия отчасти обусловлено уменьшением доли маточного пролактина. Пролактин опосредует многие эффекты прогестерона, включая децидуальную трансформацию эндометрия, при отсутствии которой или при ее неполноценности также имеется почва для развития и прогрессирования гиперплазии [14]. Возможно именно разница в концентрации пролактина обуславливает различие в содержании эстрадиола у сравниваемых групп, несмотря на одинаковый уровень ФСГ и ЛГ. Известно, что эстрадиол стимулирует синтез пролактина в гипофизе [19].

Возможно первичное снижение синтеза эстрадиола в яичниках приводит в торможению образования пролактина в гипофизе. Кроме того, физиологические концентрации пролактина стимулируют эффекты ФСГ и ЛГ в плане их активирующего влияния на синтез эстрадиола в яичниках [19]. Таким образом, обнаруженный в настоящем исследовании пониженный уровень эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии возможно обусловлен недостаточным стимулированием синтеза эстрадиола сниженной концентрацией пролактина.

В заключение хотелось бы обратить внимание на тот факт, что гиперплазия и полип эндометрия выявлены у женщин со сниженной концентрацией эстрадиола. Опять же это снижение уровня эстрадиола имеет относительный характер, так как оно выявляется только в сравнении с данными группы пациенток без патологии эндометрия, а абсолютные цифры концентрации эстрадиола соответствуют общепринятой норме. Таким образом, результаты не совсем обычны, так как мы привыкли думать о том, что гиперплазия развивается на фоне гиперэстрогении, а в настоящем исследовании показан сниженный уровень эстрадиола у женщин с гиперпластическим процессом в эндометрии. По этому поводу можно заключить, что повышение концентрации эстрадиола не является необходимым условием для формирования гиперплазии. Это подтверждают и данные других исследований, в которых не найдено повышенной концентрации эстрадиола у женщин с гиперплазией и раком эндометрия [4, 12, 28, 29]. Кроме того, можно с большей уверенностью предположить, что не сами эстрогены, а модуляторы их действия, одним из которых без сомнения является пролактин, обуславливают конечный итог действия эстрогенов на матку и либо направляют это действие в физиологическое русло, либо приводят к развитию злокачественных опухолей. Конечно, для выяснения всех механизмов канцерогенного действия эстрогенов, включая эффекты пролактина, требуются дополнительные ис-

следования. Однако нам хотелось бы надеяться, что настоящая работа внесет хотя бы маленький вклад в раскрытие глобальных механизмов, ле-

жащих в основе этиологии и патогенеза онкологических заболеваний женской репродуктивной сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943: 296–315.
2. Amant F., Moerman P., Neven P. et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
3. Archer D.F. Neoplasia of the female reproductive tract: effects of hormone therapy. *Endocrine* 2004; 24: 259–263.
4. Barnes A.E., Crissman J.D., Azoury R.S., Schneider D.P. Association of a prolactin-secreting pituitary microadenoma and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 391–394.
5. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M. et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225–268.
6. Borgundvaag B., Kudlow J.E., Mueller S.G., George S.R. Dopamine receptor activation inhibits estrogen-stimulated transforming growth factor- α gene expression and growth in anterior pituitary, but not in uterus. *Endocrinology* 1992; 130: 3453–3458.
7. Catts V.S., Catts S.V. Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 2000; 41: 405–415.
8. Couse J.F., Korach K.S. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999; 20: 358–417.
9. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000; 13: 285–294.
10. Dexeus S., Barri P.N. Hyperprolactinemia: an inductor of neoplastic changes in endometrium? A report of two cases. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 273–275.
11. Dickson R.A., Seeman M.V., Corenblum B. Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychol* 2000; 61, Suppl 3: 10–15.
12. Emons G., Fleckenstein G., Hinney B. et al. Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7: 227–242.
13. Falsetti L., Omodei U., Dordoni D. et al. Profiles and endocrine correlations in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1983; 4: 30–34.
14. Goffin V., Binart N., Touraine P., Kelly P.A. Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 47–67.
15. Gunin A. The role of prolactin in realization of estradiol action in the uterus of ovariectomized rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64: 119–127.
16. Gunin A.G., Emelianov V., Tolmachev A.S., Tolmacheva A. Effect of prolactin and dopaminergic drugs on uterine response to chronic estrogen exposure. *J Endocrinol* 2002; 172: 61–69.
17. Gunin A.G., Emelianov V.U., Mironkin I.U. et al. Uterine response to estradiol under action of chorionic gonadotropin in mice. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 485–496.
18. Gunin A.G., Mashin I.N., Zakharov D.A. Proliferation, mitosis orientation and morphogenetic changes in the uterus of mice following chronic treatment with both estrogen and glucocorticoid hormones. *J Endocrinol* 2001; 169: 23–31.
19. Harris J., Stanford P.M., Oakes S.R., Ormandy C.J. Prolactin and the prolactin receptor: new targets of an old hormone. *Ann Med* 2004; 36: 414–425.
20. Hernandez D.E., Alvarez E.O. Effect of administration of dopaminergic agonists on the uterine responsiveness to oestrogen in maturing rats. *J Endocrinol* 1980; 86: 383–386.
21. Horn L.C., Dietel M., Eibenkel J. Hormone replacement therapy (HRT) and endometrial morphology under consideration of the different molecular pathways in endometrial carcinogenesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 4–12.
22. Hummer M., Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 189–197.
23. Imai A., Furui T., Ohno T. et al. Prolactin binds to human endometrial fibroblasts and inhibits mitogenicity of an endometrial carcinoma extract. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203: 117–122.
24. Kauli R., Schoenfeld A., Ovidia Y. et al. Delayed puberty and hypoplastic uterus associated with hyperprolactinemia: successful treatment with bromocriptine. *Horm Res* 1985; 22: 68–73.
25. Kelly M.A., Rubinstein M., Asa S.L. et al. Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron* 1997; 19: 103–113.
26. Kimura J., Kato Y., Hirose T., Okada H. Growth promotion of human endometrial adenocarcinoma cell line HHUA by prolactin. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1986; 38: 1779–1780.
27. Kiss R., de Launoit Y., L'Hermite Baleriaux M. Effect of prolactin and estradiol on cell proliferation in the uterus and the MXT mouse mammary neoplasm. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 993–998.
28. Lipsett M.B. Hormones, medications, and cancer. *Cancer* 1983; 51: 2426–2429.
29. Lucas W.E., Yen S.S. A study of endocrine and metabolic variables in postmenopausal women with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 180–186.
30. Marchesoni D., Gangemi M., Maggino T. et al. Hormonal profile following total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in post-menopausal endometrial carcinoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1982; 9: 238–242.
31. Martin L., Finn C.A., Trinder G. Hypertrophy and hyperplasia in the mouse uterus after oestrogen treatment: an autoradiographic study. *J Endocrinol* 1973; 56: 133–144.
32. Mazur M.T. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma a conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9: 174–181.
33. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiat* 2004; 65: 1607–1618.
34. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1050–1057.
35. Mortensen P.B. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Com Health* 1989; 43: 43–47.
36. Ohno Y. Studies on the interaction of prolactin and estrogen in rabbit ovary and uterus. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1982; 34: 52–360.
37. Ristic P.I., Ory S.J., Lurain J.R. Endometrial adenocarcinoma associated with drug-induced hyperprolactinemia. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 86S–88S.
38. Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res* 2005; 322: 53–61.
39. Saku M., Tokudome S., Ikeda M. et al. Mortality in psychiatric patients, with a specific focus on cancer mortality associated with schizophrenia. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 366–372.
40. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al. Histological typing of female genital tract tumours (International histological Classification of Tumours). 2nd Ed. WHO, Geneva 1994; 13–18.
41. Singtripop T., Mori T., Park M.K. et al. Development of uterine adenomyosis after treatment with dopamine antagonists in mice. *Life Sci* 1991; 49: 201–206.
42. Spritzer P.M., Ribeiro M.F., Oliveira M.C. Effects of tamoxifen on serum prolactin levels, pituitary immunoreactive prolactin cells and uterine growth in estradiol-treated ovariectomized rats. *Horm Metab Res* 1996; 28: 171–176.
43. Tabbane K., Joobar R., Spadone C. et al. Mortality and cause of death in schizophrenia. Review of the literature. *Encephale* 1993; 19: 23–28.
44. Tolino A., Di Serio C., Caracciolo G.B. et al. The role of prolactin in endometrial lesions. *Minerva Ginecol* 1991; 43: 495–497.
45. Tollin S.R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrin Invest* 2000; 23: 765–770.
46. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. *Br J Psychiat* 2003; 182: 199–204.
47. Ylikorkala O., Kaupilla A., Rajala T. Pituitary gonadotrophins and prolactin in patients with endometrial cancer, fibroids or ovarian tumours. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 901–904.