

Л.Е. РадецкаяУО «Витебский государственный
медицинский университет»,

г. Витебск

Механизмы маточных кровотечений в норме и патологии

В статье приводится обзор литературы, касающейся вопросов патогенеза нормальной менструации и аномальных маточных кровотечений. Особое внимание уделено проблемам меноррагий при овуляторных и ановуляторных дисфункциональных маточных кровотечениях, в условиях длительного использования гормональных контрацептивов, при миоме матки и аденомиозе.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) встречаются у 10-30% женщин репродуктивного возраста, у 40-50% - пременопаузального. Данная патология является наиболее частой причиной обращений к гинекологам, приводит к серьезным социальным и медицинским последствиям. В последние десятилетия проблема приобрела новое звучание в связи с широким распространением гормональной контрацепции и заместительной гормонотерапии (ЗГТ), на фоне которых достаточно часто возникают метроррагии, что является наиболее частой причиной прекращения их приема.

Маточные кровотечения считаются аномальными, если нарушается любой из параметров – регулярность, частота, продолжительность или объем менструальной кровопотери, и могут быть спонтанными и ятрогенными (фармакологическими). Правильное их лечение возможно только на основе знания физиологии кровотечения.

Механизм нормальной менструации

В норме менструальная кровопотеря составляет в среднем 30- 60 мл (в некоторых источниках – 80мл), так как потеря более 60-80 мл крови в месяц может вести к развитию анемий [2]. Субъективно женщине сложно определить величину кровопотери еще и потому, что во время менструации теряется очень разведенная кровь, наполовину состоящая из транссудата. Доля транссудата варьирует у разных женщин и в разные месяцы. В состав менструальной жидкости входит тканевой детрит, простагландины и значительное количество плазмينا (фибриноли-

зина) из эндометрия. Плазмин лизирует сгустки, поэтому менструальная кровь в норме их не содержит, пока кровопотеря не становится чрезмерной. Интересно, что менструальная кровь является преимущественно артериальной, венозное происхождение имеет не более 25% ее объема [14].

Величина менструальной кровопотери определяется взаимодействием ряда факторов: 1) особенностями структуры эндометрия в момент начала кровотечения; 2) упорядоченностью процесса его отторжения; 3) интенсивностью сокращения миоцитов миометрия и стенок артериол; 4) агрегацией тромбоцитов, определяющей их способность к тромбообразованию) [4].

Менструация традиционно рассматривается как ответ эндометрия на резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона. Считается, что эстрадиол и прогестерон действуют на ткани преимущественно через свои рецепторы. В настоящее время идентифицировано по два подтипа рецепторов как эстрадиола, так и прогестерона, но точная роль их в эндометрии до сих пор не ясна [1,3,4]. Известный феномен массивного выброса ферментов лизосом в клетках менструального эндометрия в настоящее время также рассматривается несколько с иных позиций. Ранее считалось, что стенки лизосом разрушаются в процессе некротической гибели клетки. Теперь показано, что лизосомы клеток эндометрия обладают особой чувствительностью к снижению уровня прогестерона, что и служит для них сигналом к высвобождению гидролитических энзимов [1,18].

Установлено, что в секреторном эндометрии и в менструальной крови содержится очень много простагландинов (ПГ), которые образуются в клетках эндометрия, эндотелии сосудов матки, миоцитах. Известно, что выработка ПГ в эндометрии находится под контролем стероидных гормонов [3,4]. Так началу менструации предшествует увеличение образования простагландина ПГF_{2α} и эндотелина-1, что ведет к абсорбции жидкости и ритмической вазоконстрикции спиральных артериол, приводящей в свою очередь к снижению кровотока, уменьшению эндометрия в объеме и развитию ишемии последнего [1]. В результате запускается локальное высво-

бождение ряда цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли ФНО α [12, 17]. В целом именно интенсивность процессов образования и деградациии простагландинов накануне и во время менструации определяет как процессы сокращения матки, так и отторжения слизистой оболочки, то есть своевременность начала и прекращения кровотечения [1, 4]. ПГ играют важную роль в предупреждении массивных менструальных кровопотерь [1,3, 8,9,12], оказывая мощное воздействие на сосуды.

Второй, независимый от некротического, механизм отторжения эндометрия связан с функционированием протеолитических систем и молекул межклеточного взаимодействия – так называемых молекул клеточной адгезии. В течение менструального цикла под влиянием эстрадиола и прогестерона в клеточном и межклеточном компартменте эндометрия происходят сложные изменения. Ранее считалось что, так как менструация наступает вследствие некроза ткани, клетки отторгающегося эндометрия не являются жизнеспособными. В настоящее время доказана их жизнеспособность. Этот факт можно объяснить только исходя из недавно полученных данных о том, что менструация обусловлена не столько некрозом эндометрия, сколько дезорганизацией локального распределения десмоплакинов, E-кадгеринов и интегринов, приводящих к изменению процессов межклеточного взаимодействия в слизистой матки. Среди них наиболее важными структурами, вовлеченными в межклеточное взаимодействие, считаются кадгерины, а в механизмы взаимодействий «клетка-внеклеточный матрикс» – интегрины. Семейство интегринов, являющееся самым многочисленным среди молекул клеточной адгезии, участвует в обеспечении взаимодействия лейкоцитов и лимфоцитов с эндотелием, тромбоцитов и других клеток с неклеточным матриксом. Показано, что активность интегринов в эндометрии изменяется в динамике нормального менструального цикла [11], что несомненно свидетельствует об их участии в регуляции функции эндометрия.

Кроме того, под воздействием половых гормонов в эндометрии синтезируется ряд цитокинов и факторов роста, которые вполне могут играть ключевую роль в ремоделировании ткани, инициирующей менструацию. Значительную роль в процессах отторжения эндометрия отводится в настоящее время металлопротеиназам матрикса (МПМ). МПМ способны разрушать внеклеточный матрикс, нарушая архитектуру эндометрия независимо от ишемического повреждения, обусловленного вазоконстрикцией

спиральных артерий [12]. Установлено, что падение уровня прогестерона влияет на несколько металлопротеиназ матрикса эндометрия [3,12,14], активность которых в пластах отторгшегося менструального эндометрия повышена [8,23].

Известно, что снижение уровня прогестерона после лютеолиза сопровождается увеличением содержания в эндометрии гранулоцитов и макрофагов [1,14], а непосредственно перед менструацией – полиморфноядерных лейкоцитов, некоторые из которых имеют эстрогеновые и прогестероновые рецепторы [3,17]. Полиморфноядерные лейкоциты обнаруживаются в матке только во время менструации и, вероятно, только тогда, когда начинается деструкция ткани. Эти клетки способны освобождать целую серию регуляторных молекул, воздействующих на сосудистую проницаемость и тканевое разрушение, включая ММП. В начале менструации отмечается активная дегрануляция тучных клеток, высвобождающих главным образом гепарин и гистамин, а также триптазу, химазу и некоторые другие ферменты, которые также могут воздействовать на структуру и функции эндометрия [14]. Цитокины, такие как IL-8, высвобождаются в непосредственной близости от кровеносных сосудов эндометрия и являются хематтрактантами для лейкоцитов.

Активация свертывания крови в эндометрии стимулируется через внешний путь тканевым фактором, который вырабатывается децидуальными клетками эндометрия под влиянием прогестерона. При падении уровня прогестерона содержание тканевого фактора уменьшается [22]. В поверхностных сосудах слизистой оболочки матки образуются фибрин-тромбоцитарные сгустки. В глубине ткани их формирование блокируется за счет высокой активности фибринолитических механизмов. Баланс между гемостатическими механизмами, ограничивающими кровотечение, и механизмом фибринолиза, призванным предотвратить тромбообразование и внутриматочные спайки, смещается от доминирования гемостатических механизмов в секреторную фазу в сторону преобладания фибринолиза в период менструации [3,12].

Еще одна теория инициации менструации предполагает, что решающим фактором разделения массива эндометрия на фрагменты, которые отторгаются в полость матки и удаляются, является сочетанное воздействие и комбинация апоптоза и некроза клеток [12].

Прекращение кровотечения и начало регенерации эпителия являются следствием пролонги-

рованной вазоконстрикции, высвобождения местных факторов роста и начинающегося возрастания эстрадиола. Важную роль в процессах регенерации, вероятно, играют ангиогенные факторы, такие как эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF). Следует отметить, что процесс ангиогенеза в эндометрии привлекает внимание исследователей многих специальностей – ведь это один из очень немногих видов тканей, в которых циклический ангиогенез имеет место как физиологический процесс. Наибольшее внимание уделяется потенциальной роли VEGF и фактора роста фибробластов (FGF), но точная роль их в эндометриальном ангиогенезе до конца еще не изучена [15]. В эндометрии эти молекулы могут продуцироваться несколькими типами клеток, включая мигрировавшие сюда лейкоциты. Одним из наиболее сильных стимуляторов высвобождения VEGF является гипоксия, которая, вероятно, имеется в эндометрии в перименструальный период [12]. В целом можно сказать, что процессы эпителизации в матке с морфологической точки зрения описаны хорошо, а с молекулярной – нуждаются в дальнейшем изучении [12].

Аномальные маточные кровотечения

Заболевания матки

Наиболее частыми причинами меноррагий являются миома матки и аденомиоз, реже – наружный эндометриоз, полипы или рак эндометрия. Конкретные механизмы меноррагий при миоме матки и карциноме эндометрия до настоящего времени не установлены, хотя традиционно считается, что причиной этого процесса является наличие при опухолях большой площади кровоточащих тонкостенных и ригидных сосудов [3, 12]. Показано, что миоциты миомы способны вырабатывать вещества с ангиогенной активностью, такие как VEGF, FGF, и трансформирующий фактор роста TGF β [9,12]. Характерно, что выработка этих факторов происходит некоординированно, что в свою очередь может нарушать механизмы гемостаза [9].

В очагах эндометриоза матки нами установлено наличие нарушений микроциркуляции – очагового спазма артериол, расширение просвета части капилляров, посткапилляров и венул. Высказано мнение, что причиной такого некоординированного чрезмерного сокращения миоцитов, в ряде случаев приводящего к необратимому повреждению клеточных структур, может быть неравномерное или избыточное накопление внутриклеточного кальция, обнаруженное в миоцитах миометрия и артериол очагов эндо-

метриоза [2]. Ведущая роль ионов кальция в патогенезе кровотечений у больных аденомиозом подтверждается фактом быстрого эффективного гемостаза, наступающего у этих больных в результате использования антагонистов кальция [2].

Менструальная кровопотеря увеличивается на 40% при использовании медь-содержащих ВМС и уменьшается на 95% при использовании ВМС с левоноргестрелом (мирена) [12]. Считается, что усиление кровопотери при использовании ВМС объясняется сочетанным воздействием следующих факторов: 1) увеличением содержания в эндометрии лейкоцитов, продуцирующих цитокины (асептическое воспаление), 2) усилением механизмов тканевой фибринолитической активности и 3) микротравмированием эндометрия инородным телом. Вносят свой вклад также усиленная выработка ПГ и активация тучных клеток и макрофагов [4, 12].

Системные заболевания

В репродуктивном возрасте системные заболевания редко являются причиной кровотечений. А вот в ювенильном периоде системными расстройствами страдают до 20% подростков с меноррагиями. Более 50% этих девушек имеют такие коагулопатии, как тромбоцитопения, болезнь Виллебранда или лейкопения [4,12]. Известно, что одним из базисных механизмов регулирования гемостаза в целом и величины менструальной кровопотери в том числе, является агрегация тромбоцитов. Поэтому уменьшение количества тромбоцитов при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре или хронической почечной недостаточности, а также нарушение их функции при тромбоцитопатиях ведет к увеличению менструальной кровопотери [12]. Болезнь Виллебранда (дефицит фактора Von Willebrand) является одним из частых наследственных заболеваний крови. Часто не распознается, так как является высокогетерогенным заболеванием, а его лабораторная диагностика достаточно сложна. Известно, что фактор Виллебранда играет решающую роль в гемостазе, активируя взаимодействие между тромбоцитами и повреждением сосудистого эндотелия. Он циркулирует в плазме как комплекс с фактором VIII, защищая его от протеолитической деградации. Тяжелые формы болезни приводят к массивным меноррагиям, менее тяжелые формы проявляются умеренными кровотечениями.

Более редкими причинами кровотечений являются заболевания и процессы, при которых возникают дефекты коагуляционного каскада, такие как хронические болезни печени, дефицит определенных факторов коагуляции, прием

большого количества антикоагулянтов либо повышенная активность фибринолитических систем [12]. Сведения из семейного анамнеза, указывающие на нарушение процесса свертывания крови, а именно: легкое возникновение синяков или сильное кровотечение, связанное с травмой, могут навести клинициста на мысль о негинекологической причине маточного кровотечения.

Классической, но редкой причиной меноррагий является гипотиреозидизм, так как у большинства женщин с нелеченным гипо- или гипертиреозидизмом развивается аменорея [12].

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК)

ДМК составляют около 50% всех случаев меноррагий, в 80% случаев являются овуляторными, и только пятая их часть – ановуляторными.

Ановуляторные ДМК проявляются нерегулярными длительными и обычно обильными кровотечениями, которые обусловлены нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Точные механизмы ановуляторных кровотечений не установлены, но известно, что отсутствие прогестеронового влияния может вести к избыточной пролиферации и гиперплазии эндометрия с увеличением и расширением дренажных вен и сужением спиральных артериол [14]. Хорошая васкуляризация, повышенная ломкость крупных тонкостенных извилистых поверхностных сосудов эндометрия способствует увеличению кровопотери. Неограниченное длительное воздействие эстрогенов оказывает также прямое воздействие на систему местного гемостаза и уменьшение сосудистого тонуса [1]. И то и другое ведет к вазодилатации и усилению кровотока. Пролонгированное влияние эстрогенов стимулирует также выработку стромального VEGF, который может усиливать процессы ангиогенеза [15]. Кроме того, эндометрий, подвергшийся длительному эстрогеновому влиянию, синтезирует меньше простагландинов. Повышается коэффициент ПГЕ/ ПГF_{2α} – усиливается вазодилатация [4]. На интенсивность и продолжительность кровопотери при ДМК большое влияние оказывают изменения местного гемостаза. Во время кровотечения в эндометрии отмечено значительное повышение фибринолитической активности, наблюдается уменьшение образования и содержания простагландина F_{2α}, который вызывают вазоконстрикцию, и повышение простагландина E₂ и простаглицлина I₂, препятст-

вующих агрегации тромбоцитов и способствующих расширению сосудов [4].

У женщин с гиперплазией эндометрия последний, как правило, отторгается неравномерно [1], причем для его отторжения не требуется снижения уровня эстрогенов в крови – последний остается высоким и может даже расти. В ответ на длительное эстрогенное влияние увеличивается продукция эндометриального оксида азота (NO), который является мощным релаксирующим фактором и рассматривается в настоящее время как еще один возможный механизм развития массивного кровотечения при ановуляторных ДМК [6].

Овуляторные ДМК характеризуются регулярными эпизодами массивных кровопотерь, причем, как и при нормальной менструации, 90% кровопотери приходится на первые 3 дня менструации. При овуляторных ДМК профили стероидных гормонов не отличаются от таковых при нормальном менструальном цикле. Предполагают, что при овуляторных ДМК имеют место нарушения последовательности протекания процессов разрушения, регенерации и ремоделирования эндометрия, а главные дефекты кроются в контроле процессов вазоконстрикции и гемостаза [12]. У женщин с овуляторными ДМК отмечены нарушения кровотока в микрососудах эндометрия уже в фолликулиновой фазе менструального цикла [14]. Однако при изучении на гистероскопии мелких поверхностных сосудов эндометрия у женщин с овуляторными ДМК оказалось, что эти сосуды не отличались по размеру, количеству и ответу на повышение внутриматочного давления от таковых у здоровых женщин [7].

Были предприняты попытки изучения ряда молекулярных систем эндометрия при овуляторных ДМК. Так, М.М.Marsh и др. (1996) выявили снижение уровня эндотелинов у этих больных, что само по себе может вести к увеличению объема кровопотери [13]. Установлено, что при овуляторных ДМК имеются изменения в содержании простагландинов. При этом отмечено увеличение как ПГЕ₂ и ПГI₂ [15], то есть фракций, способствующих вазодилатации, так и рецепторов ПГF_{2α} и ПГI₂, предрасполагающих к вазоконстрикции [15]. Поэтому в лечении овуляторных ДМК эффективны ингибиторы простагландинов [12].

Как и при нормальной менструации, не последнюю роль в уменьшении объема менструальной кровопотери при овуляторных ДМК играют механизмы гемостаза. Как показано выше, в эндометрии этих женщин отмечено усиление выработки ПГI₂ [15], который является одним из

наиболее мощных из всех известных антиагрегантов. У них увеличено также содержание эндометриального тканевого активатора плазминогена, повышена локальная фибринолитическая и гепариноподобная активность [15]. Эта комбинация повышенного ПП₂, фибринолиза и гепариноподобной активности способна приводить к недостаточности механизмов агрегации тромбоцитов. Кроме того, при овуляторных ДМК в период менструации активно дегранулируют тучные клетки, высвобождая ряд веществ, включая гепарин-сульфат, который уменьшает образование фибрина, и гистамин, который вызывает сокращения клеток эндотелия. Последнее отражается на проницаемости сосудистой стенки.

При использовании ВМС у женщин с овуляторными ДМК или с вторичной меноррагией были выявлены увеличение энзиматической активности лизосом [18] и активация МПМ [14], что может вносить свой вклад в нарушение процесса отторжения и ремоделирования ткани.

В будущем, по мере развития медицинской науки, возможно, будут выявлены нарушения и других молекулярных функций. В последние годы интересы исследователей начали сосредотачиваться на вопросах активации специфических генов, которые могут быть связаны с АМК. Недавно обнаружен новый ген, «ассоциированный с маточным кровотечением». Периодически он выявляется при нормальной менструации, но концентрация его во много раз увеличивается при аномальных кровотечениях [10]. Этот ген локализован на хромосоме 1 и относится к суперсемейству TGF β [10]. Точная функция его не ясна. Концепция модели мультигенной активации сейчас разрабатывается как возможное объяснение развития комплексных функциональных расстройств, таких как овуляторные ДМК [12].

Метроррагии

Межменструальные и посткоитальные кровотечения, «пременопаузальная мазня». Эти симптомы чаще всего наблюдаются при нормальном регулярном менструальном цикле и главным образом вызываются такими заболеваниями, как полипы шейки матки или эндометрия, воспалительные процессы или карцинома эндометрия. Патологические механизмы, ведущие к таким аномальным кровотечениям, мало изучены. Предполагается, что кровотечения возникают при повреждении или дилатации присутствующих в патологической ткани аномальных поверхностных сосудов.

«Прорывные кровотечения». Кровянистые выделения при приеме гормональных контрацептивов являются одной из наиболее частых

причин отказа от последних, несмотря на то, что чаще всего они беспокоят главным образом в первые месяцы приема препаратов. Как правило, метроррагии возникают при приеме гестагенных контрацептивов, реже – комбинированных.

Чисто гестагенные контрацептивы существуют в различных формах. Депо-провера может вызывать «мажущие» кровянистые выделения, легкие, но продолжительные или беспорядочные достаточно частые кровотечения, а также развитие аменореи. Низкодозированные препараты, такие как подкожные импланты с левоноргестрелом (норплант) и мини-пили, как правило, являются причиной непредсказуемых нерегулярных легких «кровомазаний», которые обычно мало беспокоят больных. При продолжении приема большинства препаратов интенсивность кровопотери резко уменьшается, и почти в 70% случаев на 3-4 месяце приема препаратов прекращается полностью. В условиях длительного нахождения эндометрия под влиянием относительно постоянных доз прогестерона при низких уровнях эстрогенов гистологическая картина слизистой матки характеризуется термином «недостаточная секреция» (supressed secretory), но иногда имеет вид полной атрофии. Отторжение эндометрия происходит беспорядочно и не синхронизированно по всей поверхности [7,12]. М. Hickey and I.S. Fraser сообщают [7], что у этих женщин имеются нарушения в поверхностном кровотоке и капиллярной сосудодвигательной реакции. При гистероскопии на поверхности эндометрия видны картины аномального ангиогенеза с участками неоваскуляризации. Эти сосуды значительно отличаются размерами от нормальных – они намного шире в диаметре, стенки их более тонкие и хрупкие, а в ответ на малейшее воздействие они легко кровоточат [7]. Причины повышенной хрупкости кровеносных сосудов не совсем ясны. По-видимому, значительную роль играют недостаточность перидцитов эндометрия и дефекты базальных мембран [7]. Имеются данные, что прогестерон при длительном его воздействии способен приводить к ослаблению сил взаимодействия между клетками, нарушать экспрессию молекул клеточной адгезии и прочность межклеточных контактов между клетками эндотелия [7, 12]. Отмечены также увеличение экспрессии ММП [14], дисфункция клеток эндотелия, изменение образования VEGF [5], многочисленные повреждения лейкоцитов, мигрировавших в эндометрий [16]. Эти и ряд других расстройств клеточных и молекулярных функций могут приводить к нарушениям ангиогенеза, усилению спонтанного распада ткани эн-

дометрия или неполноценности его регенерации [7].

При приеме эстроген-гестагенных препаратов (КОК) кровотечения беспокоят менее 10% пациенток, и связано это обычно с пропуском приема пилюли. К появлению кровянистых выделений может вести также прием медикаментов, снижающих концентрацию принимаемых гормонов в крови, например, антиконвульсантов.

Следует отметить, что много случаев прорывных кровотечений в современной клинической практике связано с использованием ЗГТ. M.Livingston и I.Fraser выражают удивление, как мало нам известно о механизмах этой формы прорывных кровотечений на фоне обилия литературы о ЗГТ в целом [12]. Имеются сообщения об общности механизмов кровотечений, возникающих на фоне ЗГТ и контрацепции гестагенами.

Заключение.

Таким образом, аномальные маточные кровотечения являются частой гинекологической проблемой, имеющей различные клинической проявления и множественные причины. В течение последних 10-15 лет сделано очень много для понимания механизмов развития этих кровотечений, что показало вовлечение в регуляцию как физиологических, так и патологических процессов отторжения эндометрия ряда тонких молекулярных механизмов. Познание законов развития патологических процессов, в том числе таких грозных, как кровотечения, позволит в будущем найти эффективные и безопасные методы их лечения, а возможно, и профилактики.

Литература

1. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Занько С.Н. Патологическая характеристика нарушений менструального цикла // Витебск, ВГМУ, 2004. - 118с.
2. Радецкая Л.Е., Супрун Л.Я. Эндометриозная болезнь (патогенез, диагностика и лечения). - Витебск, 2000. - 115с.
3. Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е.М.Вихляевой. - М.: Мед.информ.агентство.-1997.- 768с.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 1997. - 592с.
5. Charnock-Jones D. S. Macpherson A. M., Archer D. F. The effect of progestins on vascular endothelial growth factor, oestrogen receptor and progesterone receptor immunoreactivity and endothelial density in human endometrium // Hum. Reprod.- 2000, 15 (suppl.3).-P. 85-95
6. Chwalisz K., Garfield R.E. Role of nitric oxide in implantation and menstruation // Hum. Reprod.- 2000,15 (suppl 3).-P.96-111.
7. Hickey M., Fraser I.S. Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding // Hum. Reprod.- 2000,15 (suppl. 3).- P. 1-6.
8. Jeziorska M., Nagase H., Salamonsen L.A. Immunolocalisation of the matrix metalloproteinases, gelatinase B and stromelysin-1 in human endometrium throughout the menstrual cycle // Reprod. Fertil.-1996,107.- P.
9. Zdzienicka A., Harris A.L. New developments in angiogenesis: a major mechanism for growth and target for therapy // Cancer J. Sci. Am. -1998, 4.- P. 209-217.
10. Kothapalli R., Buyuksal I., Wu S.Q. et al. Detection of ebatf, a novel human gene of the transforming growth factor-beta superfamily // J. Clin. Invest.-2000, 99.- P.2342-2350.
11. Lessey B.A., Young S.L. Integrins and other cell adhesion molecules in endometrium and endometriosis //Semin. Reprod. Endocrinol.- 1997.-V.15(3).-P. 291-299.
12. Livingston M., Fraser I. Mechanisms of abnormal uterine bleeding // Human reprod. Update, 2002.- V.8,N3. - P. 60-67.
13. Marsh M.M., Findlay J.K., Salamonsen L.A. Endothelin and menstruation // Hum. Reprod.- 1996,11.- P. 83-89.
14. Salamonsen L.A., Woolley D.E. Menstruation: induction by matrix metal-loproteinases and inflammatory cells // J.Reprod.Immunol.-1999, 44.- P.1-27.
15. Smith S.K. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium // Hum. Reprod. Update- 1998, 4.- P. 509-519.
16. Song J.Y., Markham R., Russell P. The effect of high-dose, medium-dose and long-term progestogen exposure on endometrial vessels // Hum. Reprod.-1995, 10.- P. 797-800.
17. Tabibzadeh S. The signal and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodeling // Mol. Hum. Reprod.-1996, 2.- P. 77-92.
18. Wang I.Y.S., Fraser I.S., Barsamian S.P. Endometrial lysosomal enzyme activity in ovulatory dysfunctional uterine bleeding, IUCD users and postpartum women // Mol. Hum. Reprod.-2000, 6.- P. 258-263.