

Обзор литературы

УДК 618.1

EDN: <https://elibrary.ru/AZGTCV>

Нарушение регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия как причина развития гиперпластических процессов

Наталья Сергеевна Белых, Диана Константиновна Исламиди[✉]

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ nsb24@bk.ru

Аннотация. Гиперплазия эндометрия занимает ведущее место в структуре гинекологической патологии. Несмотря на существенные достижения в изучении механизмов возникновения пролиферативных процессов, ряд вопросов, посвященных генетически обусловленным нарушениям метаболизма эстрогенов, оценке экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла и молекулярных механизмов клеточной регуляции, прогнозированию рецидивов или развитию онкопатологии, остается малоизученным и требует детального изучения. *Цель работы* — на основании изучения отечественной и зарубежной литературы обозначить перспективные и малоизученные патогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия, определить молекулярно-генетические особенности патогенеза простой гиперплазии эндометрия и гиперплазии с атипией, сформировать критерии онкотрансформации эндометрия. *Материалы и методы.* Произведен поиск публикаций за период 2006–2023 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru по запросам “endometrial hyperplasia”, “estrogens metabolism”, “gene mutation”, “growth factors”, “hypoxia”, в результате которого для итогового научного обзора отобрано 45 источников. *Результаты и обсуждение.* В статье приведены результаты литературного обзора об актуальных звеньях патогенеза гиперплазии эндометрия. *Выводы.* Анализ литературных данных показал, что гиперплазию эндометрия необходимо рассматривать как процесс, не только обусловленный гормональным дисбалансом, но и возникающий вследствие влияния множества факторов, в т. ч. генетически обусловленных. Изучение влияния генетических механизмов в развитии гиперплазии эндометрия позволит точнее понять патогенетические процессы возникновения заболевания, усовершенствует методы лечения за счет разработки таргетной терапии, тем самым улучшит исходы заболевания и снизит количество рецидивов.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, гены метаболизма эстрогенов, гены-регуляторы клеточной пролиферации

© Белых Н. С., Исламиди Д. К., 2023

© Belykh N. S., Islamidi D. K., 2023

Для цитирования: Белых Н. С., Исламиди Д. К. Нарушение регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия как причина развития гиперпластических процессов эндометрия // Вестник УГМУ. 2023. № 3. С. 7–21. EDN: <https://elibrary.ru/AZGTCV>.

Literature review

Dysregulation of the Proliferative Activity of Endometrial Cells as a Cause of the Development of Hyperplastic Processes

Natalya S. Belykh, Diana K. Islamidi✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ nsb24@bk.ru

Abstract. Endometrial hyperplasia takes a leading place in the structure of gynecological pathology. Despite significant achievements in the study of the mechanisms of the onset of proliferative processes, a number of issues related to genetically determined disorders of estrogen metabolism, evaluation of the expression of cell cycle regulatory genes and molecular mechanisms of cellular regulation, the prediction of relapses or the development of oncopathology remain poorly understood and require detailed study. Based on the study of domestic and foreign literature, to identify promising and poorly studied pathogenetic mechanisms for the occurrence of endometrial hyperplasia, to determine the molecular genetic features of the pathogenesis of simple hyperplasia and atypical hyperplasia, and to form criteria for endometrial oncotransformation. *Materials and methods.* A search and analysis of scientific publication data for the period 2006–2023 was carried out. The data search was carried out in the general database of PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru, as a result of which 45 sources were selected for the final scientific review. *Results and discussion.* The article presents the results of a literary review on the actual links in the pathogenesis of endometrial hyperplasia. *Conclusions.* The data of the conducted literary review show that endometrial hyperplasia, as a rule, is a morphological process that develops as a result of the influence of many factors, and not only the traditional theory of hyperestrogenism and insufficient progesterone exposure. The obtained data on genetic markers will make it possible to better diagnose this pathology, develop targeted therapy and improve disease outcomes.

Keywords: endometrial hyperplasia, estrogen metabolism genes, genes-regulators of cell proliferation

For citation: Belykh NS, Islamidi DK. Dysregulation of the proliferative activity of endometrial cells as a cause of the development of endometrial hyperplastic processes. *Bulletin of USMU.* 2023;(3):7–21. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/AZGTCV>.

Введение. Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) является наиболее распространенной патологией в гинекологии [1]. Высокая распространенность в популяции, тенденция к омоложению, высокий риск рецидивов, негативное влияние на репродуктивную функцию женщины, вероятность развития онкологической патологии, сложности в выборе лечебной тактики обуславливают актуальность проблемы [2].

Отечественные и зарубежные авторы на протяжении последних десятилетий публиковали результаты исследований гормонального профиля при патологической пролиферации эндометрия и уровне экспрессии рецепторов к половым стероидам, но в последнее десятилетие все больше внимания уделяется другим факторам: воспалительному профилю, влиянию микробиоты, секреции активных молекул и экспрессии генов, ответственных за развитие ГПЭ и ее онкологической трансформации.

Благодаря современному уровню развития молекулярной медицины достигнут значительный прогресс в исследовании особенностей патофизиологии, экспрессии генов, задействованных при патологических процессах эндометрия и в онкогенезе.

Несмотря на значительные успехи в изучении проблемы, сведения об участии генов, кодирующих метаболизм эстрогенов, экспрессии генов-регуляторов клеточного цикла и тонких механизмах клеточной регуляции остаются отрывочными, неясными и требуют более детального рассмотрения [3].

Цель работы — на основании анализа отечественных и зарубежных источников обозначить перспективные и малоизученные патогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия, определить молекулярно-генетические особенности патогенеза простой ГПЭ и атипической гиперплазии, сформировать критерии онкотрансформации эндометрия.

Материалы и методы. Произведен поиск публикаций 2006–2023 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus, eLibrary.ru, в результате которого для итогового научного обзора отобрано 45 источников. В ходе поиска использовались комбинации ключевых слов «гиперплазия эндометрия», «гены клеточного цикла», «гены метаболизма эстрогенов», «факторы роста», «гипоксия», «маркеры пролиферации эндометрия» (*англ.* endometrial hyperplasia, cell cycle genes, estrogens metabolism genes, growth factors, hypoxia, markers of endometrial proliferation).

Результаты и обсуждение. На современном этапе гиперплазия эндометрия (ГПЭ) рассматривается как патологический процесс слизистой оболочки матки, обусловленный пролиферацией желез и увеличением железистостромального соотношения [1]. Гиперплазия эндометрия без атипии имеет невысокий риск прогрессирования рака эндометрия (5%) в течение 20 лет, с атипией риск намного выше (27,5%) [4].

Ведущее значение в развитии ГПЭ отводится гиперэстрогении (как абсолютной, так и относительной), а также нарушению рецептивности эндоме-

трия [5; 6]. В то же время ГПЭ — это полиэтиологический процесс, развитию которого способствует совокупность разнообразных факторов [5]. В частности, большое значение в развитии и прогрессировании ГПЭ имеет наличие воспалительного процесса, в т. ч. хронического эндометрита [7].

Структурно-функциональной особенностью эндометриальной ткани, обуславливающей ее уникальность, является не только циклическое обновление функционального слоя, но и реагирование на изменения гормонального фона. Эндометрий является тканью-мишенью для эстрогенов и гестагенов, в меньшей степени — для андрогенов и глюкокортикоидов. Их взаимодействие осуществляется через соответствующие ядерные рецепторы клеток-мишеней с последующим запуском каскада молекулярных и клеточных реакций [8]. Известно, что действие эстрогенов опосредовано двумя вариантами рецептора эстрогена ($ER\alpha$ и $ER\beta$). В функциональном слое эндометрия экспрессия $ER\alpha$ увеличивается как в железистых, так и в стромальных клетках в пролиферативную фазу и снижается в секреторную фазу из-за антипролиферативного действия прогестерона. В базальном слое $ER\alpha$ экспрессируется в железистых и стромальных клетках на протяжении всего менструального цикла [8]. При переходе от пролиферативной к секреторной фазе наблюдается значительное снижение экспрессии прогестероновых рецепторов (*англ.* Progesterone Receptors, PR) в железах функционального слоя эндометрия, в то время как PR сохраняются в строме функционального слоя и особенно высоко экспрессируется в стромальных клетках в непосредственной близости к сосудам матки [8]. Таким образом, ГПЭ характеризуется не только измененной морфологической картиной, но и имеет специфический иммуногистохимический профиль [9; 10]. Так, в ткани эндометрия у пациенток с ГПЭ экспрессия рецепторов к эстрогенам была значимо выше, чем у здоровых женщин. В то же время количество рецепторов прогестерона в эндометрии при ГПЭ значимо уменьшается [11].

Гиперэстрогения является не только самостоятельным звеном патогенеза простой гиперплазии эндометрия, но и потенцирует прогрессирование ГПЭ за счет усиления провоспалительного действия цитокинов (в частности, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α). Воспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α являются биомаркерами хронического воспаления матки и способствуют развитию ГПЭ, а также могут быть ответственными за онкотрансформацию эндометрия [12].

Известно, что нарушения метаболизма эстрогенов, в т. ч. генетически обусловленные, могут играть важную роль в стимуляции клеточной пролиферации. Так, в источниках имеются указания на то, что однонуклеотидная замена цитозина на аденин в позиции -734 гена *CYP1A2* вызывает снижение активности цитохрома P450, что, в свою очередь, приводит к замедлению скорости окисления эндогенных эстрогенов до неактивных метаболитов, повышенному образованию 4-ОНЕ1 (4-гидроксиэстрон) и 16-ОНЕ1 (16-ги-

дроксиэстрон). Эти метаболиты гидроксиэстрогена обладают высокой митотической активностью, усугубляют гиперэстрогению, что является фактором развития эстрогензависимых заболеваний, и приводят к уменьшению продукции 2-ОНЕ1 (2-гидроксиэстрогена), который, в отличие от 16-ОНЕ1, является метаболитом со слабой эстрогенной активностью и способностью вызывать апоптоз клеток [13].

Установлена роль гена *LCN2*, кодирующего липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (*англ.* Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, *NGAL*), способствующий пролиферации клеток. Его повышенная экспрессия достоверно чаще определялась при ГПЭ [14].

В современных публикациях широко обсуждается роль факторов роста и кодирующих их генов.

1. Гены *IGF*, кодирующие инсулиноподобные факторы роста (*англ.* Insulin-Like Growth Factor). Установлено, что синтез *IGF1* индуцируется эстрадиолом, поэтому его уровень выше в эндометрии при ГПЭ и аденокарциноме, чем в нормальной эндометрии в фазу пролиферации. *IGF2* — инсулиноподобный фактор роста, который способен стимулировать митоз и ингибировать апоптоз в клетках в отсутствии половых стероидов [15].
2. Гены *MMP*, кодирующие факторы, участвующие в синтезе внеклеточного матрикса (матриксные металлопротеиназы (*англ.* Matrix Metalloproteinases), внеклеточные цинк-зависимые эндопептидазы, способные разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей). Изучение роли изменения генной активности матриксной металлопротеиназы 1-го типа (*MMP-1*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*англ.* Methylenetetrahydrofolate Reductase, *MTHFR*) позволило установить, что у пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в 92% случаев выявлено наличие гипоактивного аллеля Т гена *MTHFR*, который может рассматриваться как маркер рецидивирующего течения заболевания. Достоверное повышение частоты генотипа 2G/2G гена *MMP-1* при гиперпластических процессах эндометрия свидетельствует о патогенетической значимости активности генов коллагеназ как одного из факторов, приводящих к гиперплазии эндометрия и аномальным маточным кровотечениям (АМК) [16].

Исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что экспрессия *MMP* повышается как при гиперплазии эндометрия, так и при раке эндометрия. Между тем установлено, что изменение экспрессии *MMP* не может рассматриваться как маркер атипичской гиперплазии эндометрия (АГПЭ) и рака эндометрия (РЭ), но может рассматриваться как критерий эффективности лечения в динамике [17; 18].

3. Ген *EGF* эпидермального фактора роста (*англ.* Epidermal Growth Factor). Установлено, что *EGF*, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию. Известно, что средний уровень содержания *EGF* в плазме крови у женщин без гиперпластических процессов эндометрия в три раза ниже, чем у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия [16; 19]. Выявлено, что сочетание аллеля A rs4444903 *EGF* и аллеля C rs1800469 *TGFβ-1* наблюдается у 77,91 % женщин с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия. Таким образом, данное сочетание является фактором риска развития пролиферативных процессов [20].
4. Ген *VEGF*, кодирующий сосудисто-эндотелиальный фактор роста (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor), экспрессия которого значимо повышается у пациенток с ожирением и достоверно коррелирует с повышенным риском развития как ГПЭ, так и РЭ [21]. Продемонстрирована разница в уровнях экспрессии между гиперплазиями без атипии, с атипией и при РЭ [22].
5. Гены *SFRPs*, кодирующие семейство секретируемых белков (*англ.* Secreted Frizzled-Related Protein). Секретирующие белки семейства *SFRPs* являются антагонистами регуляторного пути *Wnt*: они подавляют этот сигнальный путь у здоровых людей, в то время как сигнальный путь *Wnt* способствует регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Исследования в этой сфере показали, что при некоторых злокачественных опухолях причиной неконтролируемой клеточной пролиферации является метилирование генов-антагонистов сигнального пути *Wnt*. Использование уровня метилирования гена *SFRPs* можно использовать в качестве маркера диагностики ГПЭ и раннего прогноза риска малигнизации, а ген *SFRPs* может служить в качестве маркера для дифференциальной диагностики ГПЭ и РЭ. Присутствие метилированного гена *SFRPs* в ткани эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами выше на 20–25 %, что позволяет отнести этих женщин к группе риска по развитию РЭ и диктует необходимость интенсивного наблюдения и активного ведения таких пациенток [23].
6. Ген *WIF1* (*англ.* Wnt Inhibitory Factor 1), кодирующий белок, который блокирует активность сигнального пути *Wnt*, непосредственно связываясь с главным участником этого пути — *Wnt*-лигандом. У человека *Wnt*-лиганды представлены 19 белками. В норме сигнальный путь *Wnt* регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, поддержание популяции стволовых клеток, а также участвует в организации цитоскелета и клеточной подвижности. Гиперметилирование в про-

моторной части гена приводит к снижению уровня экспрессии гена *WIF1* и дефициту фактора *WIF1*. Таким образом, сигнальный путь *Wnt* становится неконтролируемым, что ведет к нарушению процесса клеточного деления и созревания и приводит к образованию опухоли [24]. Метилирование области промоторов генов *WIF1* обнаружены в большинстве образцов при ГПЭ и РЭ, но не определяются в здоровом эндометрии [3].

7. Ген *TGF β* , кодирующий трансформирующий фактор роста β (англ. Transforming Growth Factor β), который участвует в регуляции пролиферации эпителиальных клеток матки. Путь *TGF β* относящийся к сигнальной сети клетки, является одним из наиболее важных каскадов, регулирующих множество клеточных процессов как в норме, так и при патологии. *TGF β* оказывает антипролиферативный эффект в эпителиальных клетках и вызывает цитостатический эффект на предзлокачественные клетки [25; 26].
8. *PTEN* (гомолог фосфатазы и тензина (англ. phosphatase/tensin homolog)) — ген-супрессор опухолей, чаще всего выявляется в процессе канцерогенеза рака эндометрия. Потеря *PTEN* ведет к неконтролируемому клеточному росту. Нарушения в сигнальном каскаде присутствуют более чем в 80 % случаев рака и предрака эндометрия [27–29]. Известно, что белковый продукт гена-супрессора опухолевого роста *PTEN* подавляет пролиферацию клеток и стимулирует апоптоз. В результате генетических или эпигенетических воздействий может происходить инактивация гена *PTEN*, что сочетается со стимуляцией клеточной пролиферации [30].

Ряд зарубежных авторов выдвигал гипотезу об использовании *PTEN* как маркера трансформации гиперплазии эндометрия без атипии в атипическую гиперплазию эндометрия. Однако не удалось выявить достоверный уровень значимости инактивации гена *PTEN* для диагностики атипической трансформации [31]. Таким образом, на современном этапе этот маркер не рекомендовано считать диагностически значимым при дифференциальной диагностике ГПЭ и атипической гиперплазии эндометрия [32].

Несмотря на то, что наследственный фактор в развитии ГПЭ обсуждается давно, его роль с точки зрения генетического анализа изучена недостаточно. В полногеномном исследовании (англ. *Genome-Wide Association Studies*, GWAS) внимание уделялось генам, связанных с возрастом менархе, и их ассоциации с риском развития ГПЭ. Порядка 50 локусов было связано с возрастом менархе. Полученные данные демонстрируют, что гены-кандидаты, влияющие на возраст менархе (такие как *FTO*, *LIN28B*, *MAP2K5*, *TNNI3K*, *GPRC5B*, *FANCL* и др.), могут быть предикторами развития ГПЭ. Возраст менархе был предложен как один из главных факторов риска развития ГПЭ. Женщины

с ранним менархе имеют в среднем большее количество менструальных циклов в своей жизни и, следовательно, большее пожизненное воздействие эстрогенов на эндометрий, что способствует развитию ГПЭ [33].

Перспективным направлением в настоящее время является поиск маркеров, кодирующих клеточный цикл. В исследовании Ч. Р. Шевры и др. (англ. C. R. Shevra et al.) показано постепенное увеличение экспрессии уровней *Cyclin D1* и *Ki-67* при сравнении результатов между образцами с нормальным эндометрием, гиперплазией без атипии, атипической гиперплазией и эндометриальным раком [34]. Отечественные исследователи установили повышенный уровень экспрессии маркера *Ki-67* у пациенток с ГПЭ в сочетании с миомой матки в сравнении с пациентками с миомой матки без ГПЭ [35].

Известно, что при ГПЭ также имеет место повреждение ткани эндометрия в ответ на гипоксию. В результате этого вырабатывается *HIF1A* (гипоксией индуцируемый фактор-1), который регулирует вазодилатацию, гликолиз, ангиогенез и усиление оксигенации крови, что приводит к дезадаптивной реакции клеток на повреждение, усилению митозов. Проведенные исследования показали достоверное увеличение экспрессии *HIF1A* при гиперплазии эндометрия [36]. Данные исследований зарубежных авторов показали, что имеет значение не только роль гипоксии эндометрия в развитии ГПЭ, но и тесная корреляция *HIF1* с *IGF*, что подтверждает взаимосвязь различных звеньев патогенеза [37].

В настоящий момент известно, что более 60 генов участвует во многих биологических процессах патологической пролиферации, в т. ч. таких как таких как ангиогенез и метаболизм глюкозы, что является мишенью для *HIF1A*. *HIF1A* регулирует активность белков-транспортеров глюкозы (англ. Glucose Transporter, GLUT), включая GLUT1 и GLUT3, которые ответственны за поглощение глюкозы [38]. Считается, что GLUT1 и GLUT3 не присутствуют в нормальном пролиферативном эндометрии. Так, в исследовании, где принимали участие пациентки с ГПЭ без атипии и ГПЭ с атипией, а также с раком эндометрия, проведена иммуногистохимическая оценка экспрессии GLUT1 и продемонстрировано повышение экспрессии этого маркера у пациенток с атипической ГПЭ и раком эндометрия. Надо отметить, что в образцах эндометрия с аденокарциномой сверхэкспрессия GLUT1 наблюдалась в 95%. Авторы также указывают на возможность использования GLUT1 как маркера для дифференциальной диагностики простой и атипической гиперплазий эндометрия [39].

Другим маркером гипоксии является лизилоксидаза (англ. Lysyl Oxidase, LOX) — внеклеточный медьзависимый фермент, который катализирует образование альдегидов из лизиновых остатков в коллаген и эластин. Проведенные исследования показывают, что при наличии ГПЭ без атипии и ГПЭ с атипией отмечается достоверное повышение экспрессии фермента лизилоксидазы (LOX) по сравнению с неизменным эндометрием. Повышение

продукции и накопление лизилоксидазы свидетельствуют о наличии гипоксии в ткани эндометрия при этих патологических процессах и являются характерным признаком нарушения клеточного метаболизма [36].

Следующим важным звеном в патогенезе ГПЭ является воспаление эндометрия. В частности, как отечественными, так и зарубежными авторами отмечено увеличение случаев гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом, бактериальным вагинозом и папилломавирусной инфекцией в образцах эндометрия. Воспаленный эндометрий при хроническом эндометрите имеет измененный рецептивный профиль, характеризующийся резистентностью к прогестерону, что увеличивает пролиферативный потенциал клеток и ухудшает их дифференцировку [40–43].

В исследованиях продемонстрировано изменение экспрессии противовоспалительных маркеров, таких как, например, 15-липооксигеназа-1, которая является ферментом, ограничивающим скорость превращения линолевой кислоты в 13-S-гидроксиоктадекадиеновую кислоту, а также участвует в производстве противовоспалительных сигнальных медиаторов из арахидоновой и докозагексаеновой кислот. Подавление экспрессии этого фермента выявлено при гиперплазии эндометрия, а также при более чем 20 видах рака у человека. Реэкспрессия 15-липооксигеназы-1 с помощью фармацевтических препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов гистондеацетилазы) индуцирует апоптоз и ингибирует патологическую пролиферацию, что может быть перспективным направлением в лечении как ГПЭ, так и РЭ [44].

Все вышесказанное позволяет сформулировать перспективные механизмы возникновения ГПЭ и определить важнейшие причины онкотрансформации [45]:

- 1) длительная, несбалансированная эффектами прогестерона, эстрогенная стимуляция эндометрия;
- 2) нарушения рецептивности эндометрия;
- 3) нарушения реакции эндометрия на воздействия, зависимые от экспрессии генов, кодирующих различные белки (факторов роста, факторов, регулирующих пролиферацию и апоптоз и др.);
- 4) нарушения функции иммунной системы, гипоксия и местное персистирующее воспаление.

Выводы. Анализ литературы показал, что в последние годы получено множество данных о роли молекулярных механизмов как в развитии ГПЭ, так и в возможной опухолевой трансформации. В настоящее время избыточную пролиферацию связывают не только с гиперэстрогенией, нарушениями экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, но и с выраженным влиянием биологически активных веществ, стимулирующих пролиферативную активность, а также с нарушением множества генетических механизмов регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Между тем исследуемые маркеры в дальнейшем позволят не только точно дифференцировать ГПЭ без атипии и ГПЭ с атипией, выявить пациенток с повышенным риском рецидива заболевания и опухолевой трансформации, но и разработать персонализированную таргетную терапию с учетом знаний о патогенетических механизмах в различных звеньях патологической пролиферации.

Список источников

1. Гиперплазия эндометрия : клинические рекомендации / Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021. 45 с.
2. Павловская М. А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 2 (50). С. 123–127. EDN: <https://elibrary.ru/vhffav>.
3. Метилирование гена WIF 1 при различных видах патологии эндометрия / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев, Г. Е. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. 2020. С. 122–128. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.122-128>.
4. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women with Endometrial Hyperplasia / J. V. Lacey Jr, M. E. Sherman, B. B. Rush [et al.] // Journal of Clinical Oncology. 2010. Vol. 28, Iss. 5. P. 788–792. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>.
5. Морфологическое обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия / А. В. Затворницкая, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. 2019. № 10 (178). С. 76–80. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.10.15>.
6. Клинико-анамнестические особенности и структура эндометрия женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды / Э. А. Казачкова, А. В. Затворницкая, Е. Е. Воропаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2017. № 6 (150). С. 18–22. EDN: <https://elibrary.ru/zcsnzv>.
7. Вклад микробиоты полости матки в развитие патологических процессов эндометрия / Д. К. Исламиди, Н. С. Белых, В. В. Ковалев, Н. М. Миляева // Уральский медицинский журнал. 2023. Т. 22, № 1. С. 96–103. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-96-103>.
8. Regulation of Human Endometrial Function: Mechanisms Relevant to Uterine Bleeding / H. O. Critchley, R. W. Kelly, D. T. Baird, R. M. Brenner // Reproductive Biology and Endocrinology. 2006. Vol. 4, Suppl. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-S1-S5>.

9. Чистякова Г. Н., Гришкина А. А., Ремизова И. И. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2018. Т. 24, № 5. С. 53–57. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20182405153>.
10. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Н. А. Демакова, О. Б. Алтухова, С. П. Пахомов, В. С. Орлова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. 2014. № 4 (175), вып. 25. С. 177–182. EDN: <https://elibrary.ru/sgsxrr>.
11. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Е. Н. Карева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 6. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20181806117>.
12. Khan D., Patel R. Role of Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Endometrial Hyperplasia // World Journal of Pharmaceutical Research. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 143–158. URL: <https://clck.ru/35vcHv> (date of access: 14.05.2022).
13. Полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов у пациенток с эндометриозом / К. С. Кублинский, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, И. Г. Куценко // Мать и дитя в Кузбассе. 2017. № 4. С. 34–41. EDN: <https://elibrary.ru/zwmbgn>.
14. The Cancer Marker Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin is Highly Expressed in Human Endometrial Hyperplasia / C.-J. Liao, Y. H. Huang, H.-K. Au [et al.] // Molecular Biology Reports. 2012. Vol. 39. P. 1029–1036. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0828-9>.
15. Bruchim I., Sarfstein R., Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches // Frontiers in Endocrinology. 2014. Vol. 5. P. 76–82. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00076>.
16. Кучер Е. В. Гиперпластические процессы в эндометрии: полиморфизм генов и межгенные взаимодействия // 3 турботою про Жінку. 2019. № 9. URL: <https://clck.ru/35vch4> (дата обращения: 09.07.2019).
17. Клинические перспективы исследования матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия / Е. С. Герштейн, С. В. Муштенко, Р. Э. Кузнецов [и др.] // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45, № 4. С. 280–288. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-280-288>.
18. Role of Morphometry and Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Differentiating Between Atypical Endometrial Hyperplasia and Low-Grade Endometrial Adenocarcinoma / M. I. Assaf, W. Abd El-Aal,

- S. S. Mohamed [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018. Vol. 19, Iss. 8. P. 2291–2297. DOI: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.8.2291>.
19. Экспрессия рецептора эпидермального фактора роста и концентрация эпидермального фактора роста в сыворотке крови при простой и комплексной гиперплазии эндометрия / Н. О. Дзнелашвили, Д. Г. Касрадзе, А. Г. Таварткиладзе, А. Г. Мариамидзе // *Georgian Medical News*. 2014. No. 1 (226). P. 59–65. URL: <https://clck.ru/35vdEr> (дата обращения: 26.01.2014).
 20. Роль генов факторов роста в развитии миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия / О. Б. Алтухова, В. Е. Радзинский, И. С. Полякова, М. И. Чурносков // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 4. С. 104–110. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.104-110>.
 21. Sahoo S. S., Lombard J. M., Ius Y. Adipose-Derived VEGF-mTOR Signaling Promotes Endometrial Hyperplasia and Cancer: Implications for Obese Women // *Molecular Cancer Research*. 2018. Vol. 16, Iss. 2. P. 309–321. DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0466>.
 22. Chumak Z. V. Expression of the VEGF Marker in Endometrial Cells in Hyperplastic Processes // *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, No. 10. P. 82–89. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>.
 23. The Analysis of Methylation of DNA Promoter of SFRP2 Gene in Patients with Hyperplastic Processes of the Endometrium / V. G. Marichereda, N. A. Vykova, V. V. Bubnov [et al.] // *Experimental Oncology*. 2018. Vol. 40, No. 2. P. 109–113. EDN: <https://elibrary.ru/ybzbqst>.
 24. Изучение статуса метилирования гена WIF1 при ВПЧ-ассоциированных доброкачественных образованиях кожи и слизистых оболочек / С. А. Масюкова, В. И. Киселев, Н. Н. Потекаев [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. Т. 16, № 4. С. 38–43. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201716438-43>.
 25. Gao Y., Li S., Li Q. Uterine Epithelial Cell Proliferation and Endometrial Hyperplasia: Evidence from a Mouse Model // *Molecular Human Reproduction*. 2014. Vol. 20, Iss. 8. P. 776–786. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/gau033>.
 26. Li Q. Transforming Growth Factor β Signaling in Uterine Development and Function // *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2014. Vol. 5, Art. No. 52. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-1891-5-52>.
 27. Loss of PTEN Expression as Diagnostic Marker of Endometrial Precancer: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019. Vol. 98, Iss. 3. P. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13513>.
 28. PTEN and Gynecological Cancers / C. Nero, F. Ciccarone, A. Pietragalla, G. Scambia // *Cancers*. 2019. Vol. 11, Iss. 10. P. 1458. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11101458>.

29. PAX 2 in Endometrial Carcinogenesis and in Differential Diagnosis of Endometrial Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019. Vol. 98, Iss. 3. P. 287–299. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13512>.
30. Особенности экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии / М. Р. Думановская, Г. Е. Чернуха, О. В. Бурменская [и др.] // *Гинекология*. 2013. Т. 15, № 2. С. 5–8. EDN: <https://elibrary.ru/rcbfdl>.
31. PTEN Immunohistochemistry in Endometrial Hyperplasia: Which are the Optimal Criteria for the Diagnosis of Precancer? / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // *APMIS*. 2019. Vol. 127, Iss. 4. P. 161–169. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.12938>.
32. Loss of PTEN Expression as Diagnostic Marker of Endometrial Precancer: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019. Vol. 98, Iss. 3. P. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13513>.
33. Ponomarenko I., Reshetnikov E., Polonikov A. Candidate Genes for Age at Menarche are Associated with Endometrial Hyperplasia // *Gene*. 2020. Vol. 757. P. 144933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>.
34. Shevra C. R., Ghosh A., Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 Expression in Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium // *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015. Vol. 61, Iss. 1. P. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.147025>.
35. Рощина М. О., Башмакова Н. В. Изменения маркера пролиферации Ki-67 при развитии гиперпластического процесса у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Т. 14, № 3. С. 20–24. EDN: <https://elibrary.ru/svklsl>.
36. Гипоксическое повреждение и неоваскуляризация эндометрия при гиперплазии слизистой оболочки матки / Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева // *РМЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2, № 3. С. 232–235. URL: <https://clck.ru/35vfdg> (дата обращения: 20.09.2019).
37. Chumak Z. V., Shapoval M. V., Andrievskiy O. G. Hif-1 α and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia // *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, No. 11. P. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>.
38. HIF-1 α and GLUT-1 Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia, Type I and II Endometrial Carcinoma: A Potential Role in Pathogenesis / D. R. Al-Sharaky, A. G. Abdou, M. M. Wahed, H. A. Kassem // *Journal*

- of Clinical and Diagnostic Research. 2016. Vol. 10, Iss. 5. P. 20–27. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/.7805>.
39. GLUT-1 Expression in Proliferative Endometrium, Endometrial Hyperplasia, Endometrial Adenocarcinoma and the Relationship Between GLUT-1 Expression and Prognostic Parameters in Endometrial Adenocarcinoma / T. Canpolat, C. Ersöz, A. Uğuz [et al.] // Turkish Journal of Pathology. 2016. Vol. 32, Iss. 3. P. 141–147. DOI: <https://doi.org/10.5146/tj-path.2015.01352>.
 40. New Concepts for an Old Problem: The Diagnosis of Endometrial Hyperplasia / P.A. Sanderson, H. O. D. Critchley, A. R. W. Williams [et al.] // Human Reproduction Update. 2017. Vol. 23, Iss. 2. P. 232–254. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
 41. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клиноморфологические особенности / Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева, Е.Л. Казачков // Уральский медицинский журнал. 2020. № 3. С. 36–41. DOI: <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.03.17>.
 42. Возможности оценки микробиоты полости матки с использованием ПЦР в реальном времени / Е.С. Ворошилина, Д.Л. Зорников, А.В. Копосова [и др.] // Вестник РГМУ. 2020. № 1. С. 14–21. DOI: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.012>.
 43. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology / N.Y. Horban, I. B. Vovk, T. O. Lysiana [et al.] // Journal of Medicine and Life. 2019. Vol. 12, Iss. 3. P. 266–270. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0074>.
 44. The Role of 15-Lipoxygenase-1 Expression and Its Potential Role in the Pathogenesis of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Adenocarcinomas / M. E. Sak, I. Alanbay, A. Rodriguez [et al.] // European Journal of Gynecological Oncology. 2016. Vol. 37, Iss. 1. P. 36–40. DOI: <https://doi.org/10.12892/ejgo3017.2016>.
 45. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / С.А. Левиков, Н.А. Шешукова, А.Г. Кедрова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т. 14, № 2. С. 76–81. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-76-81>.

Информация об авторах

Наталья Сергеевна Белых — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: dishader@yandex.ru.

Диана Константиновна Исламиди — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: nsb24@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>.

Information about the authors

Natalya S. Belykh — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: dishader@yandex.ru.

Diana K. Islamidi — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: nsb24@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-3072>