

Взгляд на патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия

М.Р.Оразов^{1,2✉}, К.В.Краснопольская^{2,3}, Л.М.Михалёва⁴, И.А.Муллина¹

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

²Клиника репродуктивного здоровья «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация

³ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии Москва, Российская Федерация

⁴ФГБНУ НИИ Морфологии человека, Москва, Российская Федерация

✉ ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. omekan@mail.ru

Резюме

Гиперпластические процессы эндометрия остаются широко распространенным заболеванием и являются одной из актуальных проблем современной медицины. Проблема приобретает еще большую значимость в связи с распространением рака эндометрия в развитых странах, а его предшественником являются гиперпластические процессы эндометрия. В последние годы сформировалась тенденция к увеличению доли больных репродуктивного возраста. В статье отражены современные представления об этиопатогенезе по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия; эстроген; рак эндометрия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Взгляд на патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Трудный пациент. 2021; 19 (3): 35–38. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-35-38

Views on the Pathogenetic Mechanisms of Endometrial Hyperplastic Processes Development

Mekan R.Orazov^{1,2✉}, Ksenia V. Krasnopolskaya^{2,3}, Lyudmila M. Mikhaleva⁴, Irina A.Mullina¹

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Clinic of Reproductive Health "Prior-Clinic", Moscow, Russian Federation

³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁴Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉ Miklukho-Maklaya st., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

Endometrial hyperplastic processes remain a widespread condition, as well as one of the urgent problems of modern medicine. The problem is even more significant due to the spread of endometrial cancer in developed countries with endometrial hyperplasia as its precursor. In recent years, the number of patients of reproductive age has been increasing. The article discusses the modern ideas concerning etiopathogenesis based on the data of domestic and foreign literature.

Keywords: pathological process of endometrium; endometrial cancer; oestrogen.

For citation: Orazov M.R., Krasnopolskaya K.V., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Views on the Pathogenetic Mechanisms of Endometrial Hyperplastic Processes Development. Trudnyj Patient = Difficult Patient. 2021; 19 (3): 35–38. doi: 10.224412/2074-1005-2021-3-35-38

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) – группа заболеваний, характеризующихся патологическим диффузным или очаговым пролиферативным ростом клеток слизистой оболочки полости матки на фоне абсолютной или хронической гиперэстрогении. [1] Согласно классификации ВОЗ (2014 г.), гиперпластические процессы эндометрия подразделяются на гиперплазию эндометрия без атипии и гиперплазию эндометрия с атипией (атипическая). В свою очередь, в зависимости от степени структурного изменения слизистой оболочки тела матки, каждая из них делится на две подгруппы, соответствующие простой и сложной гиперплазии [2].

Распространенность гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний составляет от 10 до 50% [3]. Согласно данным литературы, в странах Западной Европы регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эн-

дометрия в год [4]. Хирургическому лечению подвергаются около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия, что может являться причиной развития бесплодия у женщин репродуктивного периода [5]. Частота трансформации в рак варьирует и составляет менее 1% для простой гиперплазии, 3% – для сложной гиперплазии эндометрия и до 25–29% – для атипической гиперплазии [6, 7]. При сложной гиперплазии эндометрия без атипии риск развития атипической гиперплазии эндометрия составляет 7%, а рака эндометрия – 15% [8]. Следует отметить повышение распространенности патологии эндометрия у женщин старших возрастных групп [9, 10].

Рак эндометрия является распространенным злокачественным новообразованием репродуктивной системы в Западной Европе, а предшественником его являются гиперпластические процессы эндомет-

рия. Считается, что гиперплазия эндометрия является предшественником рака эндометрия, и при раннем выявлении может быть проведена профилактика прогрессирования рака [10]. Во многих странах РЭ занимает 2–3-е место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. В 2018 г. абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов в Российской Федерации – 26 948 случаев, что составило 8,0% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Динамика заболеваемости РЭ, по последним данным, опережает все другие онкозаболевания [11]. Для снижения количества случаев рака эндометрия необходима своевременная диагностика, профилактика и лечение гиперпластических процессов.

Гиперплазия эндометрия характеризуется пролиферацией железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железы/stroma по сравнению с нормальным эндометрием [1]

По данным литературы, факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются ранний возраст менархе, позднее начало менопаузы, отсутствие беременностей в анамнезе, синдром поликистозных яичников, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, искусственные аборты, эстроген-заместительная терапия и др. [2–4, 12–17].

Доказано, что этиопатогенетические звенья развития и ГПЭ, и РЭ имеют множество общих точек пересечения. В 1900 г. канадский ученый Т. Cullen в своей монографии «Cancer of the uterus» упомянул о возможности преобразования прогрессивных изменений гистоцитоархитектоники гиперплазированного эндометрия до возникновения рака [18]. Риск раковой трансформации эндометрия почти всегда мультифакторный, но в первую очередь определяется морфофункциональными особенностями ГПЭ, наличием эпигенетических и генетических нарушений, которые вызывают инактивацию противоопухолевых процессов, ускорение пролиферации, ангиогенеза и снижение апоптоза [19].

Одним из основных этиопатогенетических механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения. Абсолютная гиперэстрогения обусловлена повышенной продукцией эстрогенов персистирующим фолликулом, фолликулярной кистой или опухолью [4]. Относительная гиперэстрогения развивается при синдроме поликистозных яичников, атрезии фолликулов. Высокая распространенность гиперплазии эндометрия у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, обусловлена влиянием эстрогенов на клетки эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона и снижении окисления кортизола [13, 20–22]. Также значимую роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия играет локальная гиперэстрогения, при которой наблюдается повышенная чувствительность рецепторов эндометрия к действию эстрогенов при их нормальной или пониженной секреции [2]. Нарушение менструальной функции длительностью более 2 лет (чаще при олигоменорее и ановуляции) при синдроме поликистозных яичников повышает риск развития ГПЭ в 6 раз, а при наличии ГПЭ в анамнезе риск рецидива увеличивается в 2 раза [23].

Сахарный диабет 2-го типа считался одним из основных факторов риска развития РЭ с удвоением ОР – 2,1. Однако результат эпидемиологического

исследования показал, что при снижении и/или нормализации ИМТ наличие сахарного диабета как фактора риска РЭ нивелируется. Аналогичное отношение развилось и к данным о трехкратном увеличении риска развития РЭ при СПКЯ, что объясняется наличием ожирения, которое и повышает риск ГПЭ и РЭ [24].

Важное значение в развитии гиперэстрогении при гиперплазии эндометрия принадлежит внегональному синтезу эстрогенов при висцеральном ожирении. При этом в стромальных клетках жировой ткани осуществляется ароматизация андростендиона в эстрон и далее в эстрадиол. При ожирении снижается синтез глобулина, связывающего половые гормоны и протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста, что приводит к увеличению биодоступности циркулирующих эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста. Гиперэстрогения является главной причиной усиленной клеточной пролиферации в гормон-зависимых тканях [4]. Значение ожирения, как фактора риска развития гиперпластических процессов эндометрия, усиливается при наличии симптоматики метаболического синдрома. Так, гиперинсулинемия приводит к развитию яичниковой гиперандрогении посредством увеличения выброса лютеинизирующего гормона, что вызывает атрезию фолликулов и, соответственно, хроническую ановуляцию [25, 26]. Сочетание резистентности к инсулину и гиперинсулинемии также увеличивает уровень андрогенов и приводит к постоянному продуцированию лютеинизирующего гормона [26]. Кроме того, инсулин, андрогены и эстрогены через инсулиноподобный фактор роста повышают митотическую активность клеток эндометрия. Показана важная роль адипоцитов в активации PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, приводящего к повышению пролиферации, миграции и выживаемости опухолевых клеток эндометрия [27]. Бесспорно, что избыточная масса тела (при индексе массы тела – ИМТ 25–30) или ожирение (ИМТ>30) являются самыми распространенными факторами риска ГПЭ и РЭ у женщин. Необходимо отметить, что ОР развития РЭ напрямую зависит от степени выраженности ожирения и количества компонентов метаболического синдрома: у женщин с избыточной массой тела ОР составляет 1,32, с метаболическим синдромом – 1,89, с ожирением – 2,21–2,54, с артериальной гипертензией – 1,81 и гипертриглицеридемией – 1,17 [24].

Особая роль в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия отводится гормон-независимой пролиферации клеток эндометрия, связанной с действием факторов роста и цитокинов. При этом происходит неконтролируемая клеточная пролиферация, нарушение процессов апоптоза и развитие патологического неоангиогенеза [2]. Выявлена более высокая экспрессия в образцах с гиперплазией эндометрия в сравнении с нормальным эндометрием таких ключевых регуляторов процессов апоптоза, как bcl-2, DFF40 и DFF45 (факторы фрагментации ДНК 40 и 45, соответственно) [28, 29].

Воспаление является важным фактором развития гиперплазии эндометрия [4, 30]. Следует отметить, что исследования, посвященные изучению роли про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе данного заболевания, малочисленны [3]. В ряде работ выявлено снижение экспрессии гена рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (TNFR1), интерлейкинов 1 β (IL-1 β) и 12 (IL-12) при железистокистозной гиперплазии, гена инсулиноподобного

фактора роста 1 (IGF-1) при аденоматозной гиперплазии. Установлен повышенный уровень экспрессии рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) при гиперплазии эндометрия и карциноме эндометрия в сравнении с «нормальным» эндометрием [31].

Риск развития ГПЭ увеличивает прием эстрогенов, который напрямую зависит от дозировки и длительности приема препаратов [4]. В исследовании PEPI определен риск развития ГПЭ при приеме эстрогенов для МГТ в постменопаузе, который для простой ГПЭ составил 27,7%, атипичской ГПЭ – 11,8% [23]. Важно отметить, что в этом исследовании доказана и защитная роль прогестагенов, использование которых с эстрогенами в МГТ полностью предотвратило случаи развития аГПЭ, а частота пГПЭ снизилась до 1% [4, 23].

Мало изучены молекулярно-генетические основы гиперплазии эндометрия. Зарубежными учеными показана значимая роль в формировании гиперплазии эндометрия мутаций в генах CYP450, PTEN, KRAS, β -катенина, PIK3CA, делеций в коротком плече хромосомы 8 и др. [4, 31, 32]. Выявлены мутации в генах KRAS, PIK3CA, AKT1, CTNNB1, BRAF, EGFR, NRAS в 15% образцах эндометрия при гиперплазии без атипии и 18% – при гиперплазии с атипией. При простой гиперплазии эндометрия данные мутации выявляются в 3% случаев, а при сложной гиперплазии – в 30% [32]. В исследованиях отечественных ученых выявлены ассоциации с развитием гиперплазии эндометрия полиморфных локусов генов факторов некроза опухолей и их рецепторов (TNF α , Lta, TNFR1, TNFR2), хемокинов (MIP1 β , MCP1, SDF1), факторов роста (TGF β 1, IGF1, VEGF, FGFR2), интерлейкинов (IL-6, IL-10, IL-5) и др. (TYMS, ApoE, GSTP1, CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1, GP-IIIa) [33].

В работе Ордянец И.М. и др. [33] установлена вовлеченность определенных комбинаций генотипов полиморфных локусов GP-IIIa (Leu33Pro), CYP1A1 (A2455G), GSTP1 (A313G, C341T) в формировании гиперпластических процессов эндометрия.

Харенкова Е.Л. и др. [34] показали, что женщины перименопаузального периода имеют повышенный риск развития гиперплазии эндометрия при наличии дикого аллеля С гена CYP1A2 и/или гетерозиготного генотипа G/A гена SULT1A1.

Dieudonné A.S. и соавт. [35] провели генотипирование 33 одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена CYP450. Авторами установлено, что аллель Т гена rs1800716 ассоциирован с увеличением толщины эндометрия ≥ 5 мм у женщин в постменопаузе на фоне приема тамоксифена.

Результаты работ последних лет свидетельствуют о том, что такие биологические процессы, происходящие в эндометрии, как клеточная пролиферация, апоптоз, дифференцировка клеток, воспалительные реакции могут модулироваться микро-РНК (miRNAs) [36, 37]. Показано, что в «нормальном» эндометрии наиболее выражена экспрессия miR-125b, miR-21, miR-145, miR-26a, miR-23b, miR-29a и miR-99a. Установлены различия в уровне экспрессии 32 miRNAs в клетках железистого эпителия и стромы эндометрия. Выявлено наиболее выраженное влияние стероидных гормонов на экспрессию miR-20a, miR-21 и miR-26a. Продемонстрированы особенности экспрессии микро-РНК (miR-200c, miR-9, miR-27, miR-149, miR-186, miR-125b, let-7a-g и др.) и их таргетных белков (BRD7, FOXO1, FOXC1, TP53INP1 и др.) в карциноме эндометрия [36].

Заключение

Таким образом, гиперпластические процессы эндометрия представляют собой мультифакториальное заболевание, в формирование которого вовлечены процессы гормон-зависимой, гормон-независимой пролиферации клеток эндометрия, хронического воспаления, а также генетические и эпигенетические механизмы. Данных исследований о влиянии генетических факторов развития гиперплазии эндометрия очень мало. В связи с чем требуется дальнейшее продолжение исследований в этой области с целью определения патогенетики данного заболевания и установления его молекулярно-генетических основ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2010; 20 (4): 116-120. doi: 10.1016/j.ogrm.2010.01.002
- Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕД-ПРАКТИКА-М, 2010; 468.
[Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Mujzhnek E.L. Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika. Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2010; 468. (in Russian)]
- Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. Л.В.Адамян (ред.). М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, 2015; 92.
[Cochetannyye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh. L.V.Adamyan (ed.). Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii, 2015; 92.]
- Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27(1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
- Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Sari E.M. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (10): QC10-4.
- Ørbo A., Arnes M., Vereide A., Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG.* 2016; 123 (9): 1512-9. doi: 10.1111/1471-0528.13763.
- Erdem B., Aşıcıoğlu O., Seyhan N.A., Peker N., Ülker V., Akbayır Ö. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int. J. Surg.* 2018; 53: 350-3. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.019.
- Iversen M.L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 222: 171-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026.
- Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 129-34.
[Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Struktura patologii endometriya v razlichnyye vozzrastnyye periody. Akusherstvo i ginekologiya. 2018; 8: 129-34. (in Russian)]
- Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline | February 2016.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen, 2019. (in Russian)].
- Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W. et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod. Biomed. Online.* 2018; 36 (1): 78-83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.

13. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23 (2): 232–54. doi: 10.1093/humupd/dmw042.
14. Suidan R.S., He W., Sun C.C., Zhao H., Fleming N.D., Ramirez P. et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145 (1): 55–60. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.025.
15. Mitsuhashi A., Uehara T., Hanawa S., Shozu M. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Support Care Cancer.* 2017; 25 (5): 1495–501. doi: 10.1007/s00520-016-3554-y.
16. Wartko P.D., Beck T.L., Reed S.D., Mueller B.A., Hawes S.E. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control.* 2017; 28 (8): 819–28. doi: 10.1007/s10552-017-0908-9.
17. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2016; 3: 46–58. [Orazov M.R. Diskussionnye voprosy vedeniya patsientok s giperplaziej endometriya. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2016; 3: 46–58. (in Russian)]
18. Cullen T.S. *Cancer of the uterus: its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment: also the pathology of diseases of the endometrium.* New York: D. Appleton & Co, 1900.
19. Gallos I.D., Devey J., Ganesan R., Gupta J.K. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130 (1): 58–63. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.016.
20. Ramezani F., Khalili G., Arabipoor A., Bagheri Lankarani N., Moini A. Relationships between serum luteinizing hormone level, endometrial thickness and body mass index in polycystic ovary syndrome patients with and without endometrial hyperplasia. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10 (1): 36–41.
21. Zheng X.R., Pan X., Zhang J., Cao X. Hyperinsulinemia-induced PAX6 expression promotes endometrial epithelial cell proliferation via negatively modulating p27 signaling. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 97: 802–8. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.156.
22. Qi J., Wang W., Zhu Q., He Y., Lu Y., Wang Y. et al. Local cortisol elevation contributes to endometrial insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (7): 2457–67. doi: 10.1210/je.2017-02459.
23. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2012. [Sheshukova N.A. Giperplasticheskie processy endometriya: kliniko-morfologicheskie aspekty, prognosticheskie kriterii razvitiya, differencirovannyj podhod k lecheniyu. *Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk.* Moscow, 2012. (in Russian)].
24. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F., et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008; 168 (6): 563–70. doi: 10.1093/aje/kwn168.
25. Plaza-Parrochia F., Romero C., Valladares L., Vega M. Endometrium and steroids, a pathologic overview. *Steroids.* 2017; 126: 85–91. doi: 10.1016/j.steroids.2017.08.007.
26. Ramezani F., Khalili G., Arabipoor A., Bagheri Lankarani N., Moini A. Relationships between serum luteinizing hormone level, endometrial thickness and body mass index in polycystic ovary syndrome patients with and without endometrial hyperplasia. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10 (1): 36–41.
27. Sahoo S.S., Lombard J.M., Ius Y., O'Sullivan R., Wood L.G., Nahar P. et al. Adipose-derived VEGF-mTOR signaling promotes endometrial hyperplasia and cancer: implications for obese women. *Mol. Cancer Res.* 2018; 16 (2): 309–21. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0466.
28. Rizkallah T.H., Tovell H.M., Kelly W.G. Production of estrone and fractional conversion of circulating androstenedione to estrone in women with endometrial carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975; 40 (6): 1045–56. doi: 10.1210/jcem-40-6-1045.
29. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: 2009; 48. [Kuznetsova I.V. Giperplasticheskie protsessy endometriya. Moscow: 2009; 48. (in Russian)]
30. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Sari E.M. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (10): QC10–4.
31. Dieudonné A.S., Lambrechts D., Smeets D., Belmans A., Wildiers H., Paridaens R. et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (1): 90–5. doi: 10.1093/annonc/mdt399.
32. van der Putten L.J.M., van Hoof R., Tops B.B.J., Sijnders M.P.L.M., van den Berg-van Erp S.H., van der Wurff A.A.M. et al. Molecular profiles of benign and (pre)malignant endometrial lesions. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (3): 329–35. doi: 10.1093/carcin/bgx008.
33. Ордянц И.М., Аракелов С.Э., Павлова Е.А., Дмитриева Е.В., Куулар А.А. Генетический риск развития гиперпластического процесса в эндометрии и в молочных железах, ассоциированный полиморфизмом генов-кандидатов. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2014; 4: 62–5. [Ordjants I.M., Arakelov S.E., Pavlova E.A., Dmitrieva E.V., Kuular A.A. Geneticheskij risk razvitiya giperplasticheskogo protsesssa v endometrii i v molochnykh zhelezakh, assotsiirovannyj polimorfizmom genov-kandidatov. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2014; 4: 62–5. (in Russian)]
34. Харенкова Е.Л., Артымук Н.В., Иленко Е.В., Гуляева Л.Ф., Хвостова Е.П. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2009; 2: 5–8. [Kharenkova E.L., Artyuk N.V., Ilenko E.V., Gulyaeva L.F., Khvostova E.P. Geneticheskij polimorfizm fermentov metabolizma estrogenov u zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami endometriya v perimenopauze. *Bjulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk.* 2009; 2: 5–8. (in Russian)]
35. Dieudonné A.S., Lambrechts D., Smeets D., Belmans A., Wildiers H., Paridaens R. et al. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen. *Ann. Oncol.* 2014; 25 (1): 90–5. doi: 10.1093/annonc/mdt399.
36. Nothnick W.B. Non-coding RNAs in uterine development, function and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 886: 171–89. doi: 10.1007/978-94-017-7417-8_9.
37. Tang S., Dai Y. RNA sequencing reveals significant miRNAs in atypical endometrial hyperplasia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 225: 129–35. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.025.

Информация об авторах / Information about the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; врач акушер-гинеколог «Prior-Clinic» Москва, Российская Федерация

Краснопольская Ксения Владиславовна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; руководитель отделения репродуктологии МОНИИАГ; медицинский директор «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация

Михалёва Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ Морфологии человека, Москва, Российская Федерация

Муллина Ирина Александровна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Mekan R. Orazov – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Clinic of Reproductive Health “Prior-Clinic”, Moscow, Russian Federation

Ksenia V. Krasnopol'skaya – D.Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Clinic of Reproductive Health “Prior-Clinic”, Moscow, Russian Federation

Ludmila M. Mikhaleva – D.Sc. in medicine, Professor, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

Irina A. Mullina – Resident physician of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 23.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.05.2021