

Патогенез рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии

М.Р.Оразов^{1,2✉}, Л.М.Михалёва³, И.А.Муллина¹, Л.М.Леффа¹

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

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

³ФГБНУ НИИ Морфологии человека, Москва, Российская Федерация

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

Резюме

Эндометрий – наиболее сложная в структурно-функциональном отношении ткань женского организма, уникальность ее обуславливается в осуществлении многочисленных функций. В реализации этих функций участвуют клетки, которые постоянно находятся под циклическим контролем стероидных гормонов и паракринным влиянием биологически активных веществ. Гиперплазия эндометрия возникает на фоне нарушения взаимодействия структурных компонентов эндометрия под действием различных факторов. В последние годы сформировалась тенденция к увеличению доли случаев данного заболевания среди пациенток, находящихся в репродуктивном периоде, и зачастую имеет рецидивирующее течение. Проблема приобретает еще большую значимость в связи с распространением рака эндометрия в развитых странах, предшественником которого являются гиперпластические процессы эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; рак эндометрия; рецидив; иммуногистохимические маркеры гиперплазии эндометрия.

Для цитирования: Оразов М. Р., Михалёва Л.М., Муллина И.А., Леффа Л.М. Патогенез рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии. Трудный пациент. 2021; 19 (6): 36–39. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39

Pathogenesis of Recurrent Endometrial Hyperplasia Without Atypia

Mekan R. Orazov^{1,2✉}, Lyudmila M. Mikhaleva³, Irina A. Mullina¹, Lemina M. Leffad¹

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

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

³A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉10/3 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

Endometrium is the most structurally and functionally complex tissue of the female body, its uniqueness is connected to the implementation of numerous functions. The implementation of these functions involves cells that are constantly under the cyclic control of steroid hormones and the paracrine influence of biologically active substances. Endometrial hyperplasia occurs against the background of a disrupted interaction of endometrial structural components under the influence of various factors. In recent years, there has been a tendency to an increase in the frequency of this disease among patients of reproductive age, and the disease often has a recurrent course. The problem is even more significant due to the spread of endometrial cancer in developed countries and endometrial hyperplasia as its precursor.

Keywords: endometrial hyperplasia; endometrial cancer; relapse; immunohistochemical markers of endometrial hyperplasia.

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Leffad L.M. Pathogenesis of recurrent endometrial hyperplasia without atypia. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (6): 36–39. doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-36-39

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – гетерогенная группа патологических процессов: от нормальной поликлональной слизистой оболочки матки, реагирующей на аномальные гормональные влияния, до пролиферативных моноклональных деструкций, возникающих фокусно и ассоциированных с высоким риском развития рака эндометрия [1].

При ГЭ наблюдается нефизиологическая пролиферация эндометриальных желез с различными изменениями фенотипических свойств клеток и увеличением железисто-стромального соотношения более 1 [2].

Распространенность гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний составляет от 10 до 50%, и этот показатель постоянно растет [3]. В странах Западной Европы, по данным литературы, около 200 тыс. новых случаев гиперплазии эндометрия в год [4]. Проблема ГЭ сохраняет свою значимость в связи со снижением качества жизни и необходимостью госпитализации

для выполнения внутриматочных вмешательств [5]. Около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия подвергаются хирургическому лечению, что может являться причиной развития бесплодия у женщин репродуктивного периода [6].

Согласно данным официальной статистики за 2019 г. в России, распространенность рака эндометрия (РЭ) составляет 27151 случаев, это около 8% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения. Динамика заболеваемости РЭ, по последним данным, опережает все другие онкозаболевания репродуктивной системы [7]. Западными коллегами зарегистрировано более 63 230 впервые выявленных случаев РЭ у женщин и более 11 350 смертей от этого заболевания [8]. По статистике примерно 6,5% пациентов были в возрасте от 20 до 44 года, причем 70–88% не рожали [9]. Однако было отмечено, что частота случаев гиперплазии эндометрия в три раза превышает количество случаев рака эндометрия

Факторы риска развития гиперплазии эндометрия Table. Risk factors of endometrial hyperplasia development	
Менструальные	Раннее менархе и поздняя менопауза
	Отсутствие родов в анамнезе
	Хроническая ановуляция
	Синдром поликистозных яичников
	Бесплодие эндокринного генеза
	Опухоли яичников (гранулезоклеточные)
Ятрогенные	Монотерапия эстрогенами в рамках МГТ
	Длительная терапия тамоксифеном
Коморбидные эндокринные	Ожирение
	Сахарный диабет
	Гипертоническая болезнь
	Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак)

[10]. Считается, что гиперплазия эндометрия является предшественником рака эндометрия [11]. В этой связи важно акцентировать вектор внимания на предраковых поражениях эндометрия, которые представляют собой характерную последовательность патоморфологических процессов [12].

По прогнозам заболеваемость ГЭ будет только увеличиваться вместе с улучшением диагностических возможностей современной медицины, ростом продолжительности жизни среди женщин и распространности факторов риска: ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет [13].

Во всем мире факторы риска развития ГЭ стратифицируют на несколько паттернов (таблица) [5, 10, 14–16].

ВОЗ в 2014 г. изменила классификацию для улучшения воспроизводимости результатов исследователями, и, согласно бинарной стратификации, в настоящее время выделяют две категории [17]:

- 1) ГЭ без атипии;
- 2) ГЭ с атипией, включающая АГЭ или интраэпителиальную эндометриальную неоплазию (ИЭН).

Проблема рецидивирования гиперплазии эндометрия остро стоит в современной медицине и требует более подробного изучения. По данным литературы, значительный процент пациентов не отвечает на консервативное лечение или демонстрирует рецидив после ремиссии с риском развития РЭ [18]. По этой причине в последние годы растет интерес к изучению клинических, визуализирующих, гистологических и молекулярных факторов, которые могут повлиять на результат терапии [19–21]. Иммуногистохимия является наиболее часто используемым инструментом в оценке тканевых маркеров для диагностики, прогноза и лечения большого числа заболеваний и сыграла важную роль в этой области [22].

Рецепторы эстрогена α и β (ER α и ER β)

Эстрогены связываются с одним из двух ядерных рецепторов (ER α и ER β), которые оба кодируются независимыми генами. Рецепторы действуют как лиганд-зависимые факторы транскрипции с последующей модуляцией экспрессии генов. Исследования доказали важность эстрогенов в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенеза и воспаления [23]. Взаимосвязь между избыточным воздействием эстрогена и ГЭ была однозначно установлена [24]. Существуют противоречивые данные литературы относительно уровней экспрессии ER между нормальным и гиперпластическим эндометрием. Все это связано с тем, что имеются сложные взаимодействия между циклическим эндометрием и стероидными

гормонами [25]. В одних исследованиях описывается повышенная экспрессия ER α при ГЭ без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием [23, 26]. Напротив, D.Chakravarty и соавт. [27] не обнаружили зависимость между экспрессией ER α или ER β и ГЭ без атипии. Также связь с рецидивом по данным исследования E.T.Slettenn и соавт. [28] не обнаружена.

Рецепторы прогестерона (PR)

Прогестерон противодействует пролиферативным эффектам эстрогена, индуцируя секреторную дифференцировку железистого и стромального отделов эндометрия, и подавляет экспрессию ER α . Прогестерон проявляет свое действие через рецепторы прогестерона (PR), которые также действуют через лиганд-активируемый фактор транскрипции, что и рецепторы эстрогена [25]. Обширные исследования с использованием клеточных систем *in vitro*, а также геномные анализы определили PR как ген, регулируемый эстрогеном [29]. Изоформы PR: PR-A и PR-B пространственно и временно контролируются в компартментах эндометрия в течение менструального цикла [25]. Обнаружили существенную связь между рецидивом ГЭ без атипии, низкой стромальной PR α и высокой экспрессией железистого PR β [28].

Фосфатаза и гомолог тензина (PTEN)

Фосфатаза и гомолог тензина (PTEN) представляет собой ген-супрессор опухоли, расположенный на хромосоме 10q23 [30]. PTEN регулирует клеточную пролиферацию и апоптоз, действуя как антагонист индуцированных фактором роста внутриклеточных сигнальных путей [31]. Мутации гена PTEN могут вызывать повышенную пролиферацию желез эндометрия, что приведет к ГЭ с последующей трансформацией в РЭ [25]. Несколько авторов продемонстрировали, что снижение экспрессии PTEN более выражена при РЭ по сравнению с ГЭ [32]. Что касается прогноза рецидивирования между ГЭ и экспрессией PTEN E.T.Slettenn и соавт. [28] не обнаружили связи.

В-клеточная лимфома 2 (Bcl-2)/ Bcl-2-ассоциированный х-белок (BAX)

Запрограммированная гибель клеток (апоптоз) играет важную роль в гомеостатических механизмах во время циклического разрушения эндометрия, частичного отторжения и восстановления тканей во время менструации [33]. В-клеточная лимфома 2 (Bcl-2) является частью группы протоонкогенов, которые продлевают клеточную продолжительность жизни, противодействуя процессу апоптоза. Напротив, ген х-белка, ассоциированного с Bcl-2 (BAX), является членом семейства генов Bcl-2, способствующим апоптозу [25]. Считается, что соотношение клеточного Bcl-2:BAX является важным фактором в регуляции апоптоза, при этом высокое соотношение приводит к тому, что клетки становятся устойчивыми к апоптотическим стимулам, а низкое соотношение вызывает гибель клеток [34]. Авторы [35] отметили, что экспрессия Bcl-2 выше при нетипичных гиперплазиях по сравнению с атипическими гиперплазиями.

Принято считать, что ГЭ реализуется в результате хронической, непрерывной стимуляции эпителиального пласта эстрогенами на фоне относительно либо абсолютного дефицита прогестерона. Причиной избытка эстрогенов могут быть как эндогенными, так и экзогенными [36].

Важное значение в развитии гиперэстрогении при гиперплазии эндометрия принадлежит внегонадному 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].

Известно, что адипоциты участвуют в выработке гормона лептина. Гиперлептинемия, развивающаяся в условиях указанной соматической патологии, оказывает негативное действие на выработку гонадотропинов, как следствие, подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках, блокируется овуляция и развиваются гиперпластические процессы эндометрия. Кроме того, продукты секреции адипоцитов (фактор некроза опухоли, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), резистин, апелин, висфатин) могут действовать как системные медиаторы воспаления и вызывать хронический воспалительный ответ, играющий роль в нарушении процессов пролиферации апоптоза в клетках эндометрия [37, 38]. При изучении влияния ожирения на рецидивы ГЭ установили, что женщины, у которых ИМТ ≥ 26 кг/м², имеют высокий риск развития рецидива [39].

Отдельного внимания заслуживает ГЭ при сахарном диабете: в этом случае основным патогенетическим звеном является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин активирует ароматазу, увеличивает деятельность инсулиноподобных факторов роста и подавляет экспрессию интерферон-связывающих белков в слизистой оболочке матки, способствует стероидогенезу в яичниках, уменьшает в печени синтез глобулина, связывающего половые стероиды [40].

Зарубежными учеными показана значимая роль в формировании гиперплазии эндометрия мутаций в генах *KRAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *CTNNB1*, *BRAF*, *EGFR*, *NRAS* в 15% образцах эндометрия при гиперплазии без атипии. При простой гиперплазии эндометрия данные мутации выявляются в 3% случаев. [41].

Заключение

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия не теряет своего значения как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции. Особое место занимает проблема рецидивирования гиперплазии эндометрия в связи с увеличением частоты ее развития у женщин репродуктивного возраста. Отсутствие маркеров прогнозирования развития ГЭ, неадекватное лечение снижают шансы профилактики РЭ. Ранняя диагностика, прогнозы рецидива и ответа на консервативное лечение – это возможность, которую нельзя упускать. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Kurman R.J. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press, 2020; 631.

2. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2021; 3 [33].
[Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Jy.S. Giperplaziya endometriya – ot patogeneza k effektivnoy terapii. Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya. 2021; 3 [33]. (in Russian)]
3. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. Под ред. Л.В.Адамян. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Минздрава России; 2015; 92.
[Cochetannyye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskiye protsessy матки (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh. Pod red. L.V.Adamyana. M.: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I.Kulakova Minzdrava Rossii; 2015; 92. (in Russian)]
4. 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.
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Араkelов С.Э., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанова Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте Трудный пациент. 2019; 17 (5).
[Orazov M.R., Radzinskij V.E., Arakelov S.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Dukhin A.O., Toktar L.R., Chitanava Jy.S., Orekhov R.E., Abitova M.Z. Faktory riska giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin v reproduktivnom vozraste Trudnyy patsient. 2019; 17 (5). (in Russian)]
6. 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.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). 2020 г. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; 252.
[Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzodova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). 2020 g. MNI OI im. P.A.Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020; 252. (in Russian)]
8. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan; 68 (1): 7–30.
9. He Y., Wang Y., Zhou R. et al. Int J Gynecol Cancer Published Online First:13 October 2020. doi: 10.1136/ijgc-2020-001570.
10. Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan; 68 (1): 7–30.
12. 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.
13. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1094–1108.
14. van der Meer A.C., Hanna L.S. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. Clin Obstet. 2017 Feb; 7 (1): 54–57.
15. Оразов М.Р. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2016; 3: 46–58.
[Orazov M.R. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie, 2016; 3: 46–58. (in Russian)]
16. Song D., Feng X., Zhang Q., Xia E., Xiao Y., Xie W. et al. Reprod. Biomed. Online. 2018; 36 (1): 78–83. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.008.
17. <https://www.who.int/>
18. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207 (4): 266.e1–266.e12.
19. Koskas M., Uzan J., Luton D., Rouzier R., Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2014; 101: 785–794.
20. Sato M., Arimoto T., Kawana K. et al. Measurement of endometrial thickness by transvaginal ultrasonography to predict pathological response to medroxyprogesterone acetate in patients with grade 1 endometrioid adenocarcinoma. Mol Clin Oncol. 2016; 4: 492–496.
21. Penner K.R., Dorigo O., Aoyama C. et al. Predictors of resolution of complex atypical hyperplasia or grade 1 endometrial adenocarcinoma in premenopausal women treated with progestin therapy. Gynecol Oncol. 2012; 124: 542–548.

22. Travaglini A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Sep; 98 (9): 1086–1099. doi: 10.1111/aogs.13587. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30793281.
23. Gibson D.A., Saunders P.T. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jan 30; 348 (2): 361–72.
24. Gibson D.A., Saunders P.T. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Apr; 21 (2): T13–31.
25. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017; 23 (2).
26. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 May-Jun; 15 (3): 537–41.
27. Chakravarty D., Srinivasan R., Ghosh S., Rajwanshi A., Gopalan S. Estrogen receptor beta (ERbeta) in endometrial simple hyperplasia and endometrioid carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008 Dec; 16 (6): 535–42.
28. Sletten E.T., Arnes M., Lysa L.M., Moe B.T., Straume B., Orbo A. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Anticancer Res.* 2017; 37: 2529–2536.
29. Diep C.H., Ahrendt H., Lange C.A. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids.* 2016 Oct; 114: 48–58.
30. Latta E., Chapman W.B. PTEN mutations and evolving concepts in endometrial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Feb; 14 (1): 59–65.
31. Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D., Swisher E.M., Garica R.L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem. Mol Morphol.* 2008 Jul; 16 (4): 329–43.
32. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.G., Skaland I., Malpica A., Feng W., Janssen E.A., Baak J.P. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr; 204 (4): 357.e1–12.
33. Marshall E., Lowrey J., MacPherson S., Maybin J.A., Collins F., Critchley H.O., Saunders P.T. In silico analysis identifies a novel role for androgens in the regulation of human endometrial apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96 (11): E1746–55.
34. Vaskivuo T.E., Stenbäck F., Tapanainen J.S. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 1; 95 (7): 1463–71.
35. Mitselou A., Ioachim E., Kitsou E., Vougiouklakis T., Zagorianakou N., Makrydimas G., Stefanaki S., Agnantis N.J. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo.* 2003 Sep-Oct; 17 (5): 469–77.
36. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Higgins R., Zaino R., Mutter G.L. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120: 1160–1175. doi: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
37. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология.* 2016; 6: 18–25. [Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология.* 2016; 6: 18–25. (in Russian)]
38. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология.* 2017; 10: 12–17. [Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasil'kova T.N., Shevlyukova T.P. Rol' sistemnogo vospaleniya v razvitiy oslozhnenij beremennosti u zhenshchin s ozhireniem. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 10: 12–17. (in Russian)]
39. Sletten E.T., Arnes M., Lysa L.M., Larsen M., Orbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019 Jun; 126 (7): 936–943. doi: 10.1111/1471-0528.15579. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30548528.
40. 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.
41. van der Putten L.J.M., van Hoof R., Tops B.B.J., Snijders 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.

Информация об авторах / 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

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

Лемин М. Лефад – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6816-3314

Mekan R. Orazov – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Clinic of reproductive health Prior Clinic, Moscow, Russian Federation

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

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

Lemin M. Leffad – Clinical resident, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6816-3314

Статья поступила / The article received: 18.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.11.2021