

СПЕЦИФИКА РЕЦЕПЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

FEATURES OF ENDOMETRIAL RECEPTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY)

*N. Kotelnikova
R. Balter
L. Tselkovich
T. Ivanova
M. Podgornyya*

Summary. The features of changes in IHC parameters, including estrogen, progesterone, *Ki67*, *P53*, and *E-cadregin* receptors, markers reflecting the features of cellular apoptosis and proliferation, in a group of women of reproductive age with endometrial hyperplasia in the presence of atypia, as well as without it, are considered. It was found that the expression of estrogen and progesterone receptors in patients with hyperplasia is lower than in women with normal endometrium. It was determined that in endometrial hyperplasia there is local hyperestrogenism, manifested by an increase in ER- α /PR-A: in hyperplasia without atypia, the expression of estrogen receptors increases in the glands, in atypical hyperplasia — in the stromal component of the endometrium. It was found that cellular proliferative activity was most pronounced in the glands of women with atypical hyperplasia, while the activity of apoptosis, determined by the expression of *p53*, in the glands of these patients was the least.

Keywords: immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, *Ki67*, *P53*, *e-cadregin*, endometrial hyperplasia.

Котельникова Надежда Александровна
Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет
setenovana5@mail.ru

Балтер Регина Борисовна
К.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Целкович Людмила Савельевна
Д.м.н., Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна
К. м. н., Самарский государственный
медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Подгорняя Милла Сергеевна
Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрены особенности изменений ИГХ-параметров, включающих рецепторы эстрогена, прогестерона, *Ki67*, *P53*, *E-кадгерина* — маркеров, отражающих особенности клеточного апоптоза и пролиферации, у группы женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия при наличии атипии, а также без нее. Установлено, что экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с гиперплазией ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием. Определено, что при гиперплазии эндометрия имеется локальная гиперэстрогения, проявленная повышением ЭР- α /ПР-А: при гиперплазии без атипии экспрессия эстрогеновых рецепторов повышается в железах, при атипической гиперплазии — в стромальном компоненте эндометрия. Выявлено, что клеточная пролиферативная активность наиболее выражена в железах женщин с атипической гиперплазией, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией *p53*, в железах данных пациенток была наименьшей.

Ключевые слова: иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, *Ki67*, *P53*, *e-кадгерин*, гиперплазия эндометрия.

Исследования особенностей гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте обусловлены высоким удельным весом заболевания в структуре гинекологической патологии, частотой рецидива и малигнизации **атипической гиперплазии эндометрия** (АГЭ) [1–3]. Отмечено, что выявление на доклинических стадиях развития **гиперплазии эндометрия** (ГЭ) для пациенток репродуктивного возраста крайне важно, поскольку лечебные вмешательства на этом этапе раз-

вития ГЭ минимальны и эффективны, а детородный прогноз наиболее благоприятен [4].

До настоящего времени гиперэстрогения рассматривается, как основной элемент механизма развития ГЭ, а эстрадиол является главным митогеном клеточных структур стромы и эпителия эндометрия [5]. Что касается АГЭ, то считается, что это прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение, часто с независимым от гормонального воздействия локальным ростом [6].

В отечественной литературе известна публикация Е.Г. Шварева и соавт. (2021), в которой описано, что при развитии ГЭ содержание рецепторов эстрадиола достоверно выше, чем в нормальной эндометрии, в то время как содержание прогестероновых рецепторов снижено [7]. Дальнейшие исследования рецепторов эндометрия при различных пролиферативных процессах позволили сделать вывод о том, что в развитии гиперпластических процессов имеет значение не только общее число эстрогеновых рецепторов, но также их вид [8]. Например, в работе G. Huang и соавт. (2009) указано, что общее число эстрогеновых рецепторов не различалось при АГЭ, ГЭ и аденокарциноме в то время, как доля рецепторов эстрадиола- β была существенно ниже при атипичных и злокачественных формах, чем при простой ГЭ или нормальной эндометрии [9].

Неоднозначны выводы и по **прогестероновым рецепторам** (ПР). В ряде работ показано снижение экспрессии ПР. Однако исследования И.О. Макарова и соавт. (2012) свидетельствуют о том, что в железах и строме эндометрия при развитии АГЭ повышается уровень и ЭР, и ПР (изоформы А и В) [10]. Что касается атипичных гиперплазий, то здесь можно сослаться на исследования Г.М. Савельевой и соавт. (2018). В них достоверно определено, что у женщин репродуктивного возраста с раком эндометрия происходит снижение экспрессии рецептора эстрогена по сравнению с нормальным эндометрием. Кроме того, при прогрессировании стадии рака и глубине инвазии экспрессия эстрогена еще более снижается [11], хотя детализации изоформ рецепторов в исследовании не проводилось.

Также в литературе последних лет широко обсуждаются различные маркеры клеточной регуляторной активности [12–14]. В аспекте прогноза перехода от АГЭ к аденокарциноме эндометрия из них наиболее исследованными на сегодняшний день считаются *Ki-67*, *Bcl-2*, *p53* и *E-cadherin*. При этом последний маркер наиболее часто рассматривается при раке молочной железы и карциномах эндометрия. Кроме того, значимое влияние на пролиферацию и выбор терапии оказывают рецепторы к эстрадиолу и прогестерону [15, 16]. В работе А.И. Пашова и соавт. (2016) проведено обследование пятидесяти пациенток с АГЭ и высококодифференцированной аденокарциномой I стадии без инвазии эндометрия. В результате было установлено, что показатели экспрессии маркеров: пролиферации (*Ki-67*) и апоптоза (*Bcl-2*) регуляции клеточного цикла (*p53*), при аденокарциноме в два раза превышали показатели экспрессии этих же маркеров при АГЭ. При этом среднее значение экспрессии *E-cadherin* при АГЭ составляло 2,7 балла, а при аденокарциноме — 1,7 балла. Авторы считают, что указанные маркеры достаточно полно отражают адгезию эпителиальных и эндотелиальных клеток. Также указано, что снижение экспрессии *E-cadherin in vitro* коррелирует

с агрессивным фенотипом раковых клеток и изменения этого показателя могут использоваться в прогнозе малигнизации АГЭ [17].

По данным Е.Л. Казачкова и соавт. (2019) при сочетании ГЭ с эндометритом отмечается как повышенная пролиферативность, так и антипролиферативная активность клеток эндометрия. При этом иммуногистохимические (ИГХ) исследования свидетельствуют о коэкспрессии *Ki-67* и *p16INK4a*, что авторами трактуется, как сигнал повреждения клеточного цикла. Исследователи указывают на то, что наличие максимальных уровней экспрессии *Ki-67* и *p16INK4a* в образцах эндометрия у пациенток с рецидивированием ГЭ может стать основой для разработки программы оценки риска рецидива ГЭ. [18].

В эксперименте на животных, которым блокировали рецепторы прогестерона, было установлено, что данный гормон оказывает влияние на рецепторы стромы, подавляя клеточную пролиферацию, вызванную эстрогенами в то время, как на рецепторы эпителиальных клеток, пролиферирующие под действием эстрогенов, ингибирующего действия прогестерон не оказывает. Таким образом, доказано, что абсолютный или относительный дефицит прогестерона вызывает пролиферацию желез в строме [19].

Данные сведения позволили предположить следующие **механизмы участия прогестерона в формировании ГЭ**:

- может блокировать синтез митогенных медиаторов (эстрадиола) в клетках стромы;
- может активировать паракринные ингибиторы роста (в частности ФНО- α , ИФР, ЭФР, интерлейкины);
- может ингибировать действие рецепторов ЭР- α (как было указано выше) посредством механизмов, не связанных с транскрипцией [20, 21].

Эндогенные и ятрогенные источники эстрогенов также доказано участвуют в формировании ГЭ и в процессах канцерогенеза [22]. Отдельного внимания заслуживают такие состояния, как ожирение и метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, эстрогенсекретирующие опухоли яичника и синдром Линча — наследственная форма колоректального рака. Все перечисленные состояния сопровождаются хронической ановуляцией и, соответственно, гиперэстрогенией [23].

Таким образом, в репродуктивном возрасте наиболее значимыми факторами, способными оказать влияние на развитие и течение ГЭ, являются ановуляция, обусловленная различными причинами и, как следствие, гиперэстрогения, а также изменения рецепции структур эндометрия [24], вызванные хроническим воспалитель-

ным процессом. Вопросы дифференциации указанных патологических состояний, их профилактики, лечения и предупреждения малигнизации [25–28], являются значимыми и актуальными. В тоже время, на сегодняшний день не существует универсального маркера рецепторного статуса при переходе АГЭ в рак эндометрия.

Основываясь на вышеуказанных параметрах распределения патологических состояний эндометрия, рассмотрены особенности изменений ИГХ-параметров, включающих рецепторы эстрогена, прогестерона, *Ki67*, *P53*, *E*-кадгерина — маркеров, отражающих особенности клеточного апоптоза и пролиферации.

Соответственно, **целью** исследования стал анализ состояния маркеров пролиферации, апоптоза и гормональных рецепторов у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия было проведено у 216 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия [26]. По гистологическим параметрам эндометрия у 122 из них была выявлена гиперплазия без атипии. Эти пациентки составили I группу сравнения. У остальных 94 женщин была установлена атипичная гиперплазия эндометрия, и они вошли во II группу сравнения (классификация ВОЗ 2014 г.). В качестве контроля рассмотрены 24 образца эндометрия здоровых женщин репродуктивного возраста, обследованных для вступления в программы ВРТ по причине мужского фактора бесплодия.

Проведение ИГХ осуществлялось с использованием мышиных моноклональных антител к ЭР-α в разведении 1:100 (клон 1D5 RTU, ДАКО, Дания), к человеческому белку *p53* (клон DO-7 RTU, ДАКО, Дания), к ПР-А (клон 636 RTU, ДАКО, Дания), к человеческому антигену *Ki-67* (клон MIB-1 RTU, ДАКО, Дания). Для определения экспрессии *E*-кадгерина использовались кроличьи моноклональные антитела *E-cadherin* (клон EP700Y, Cell «Marque», США).

Анализ результатов ИГХ-реакций для ЭР-α и ПР-А проводили с учетом количества окрашенных клеток, а также интенсивности их окраски в железах и строме эндометрия, используя при этом метод полуколичественной системы гистологической шкалы (HSCORE) по формуле:

$$gHScore = (0 \times P_0) + (1 \times P_1) + (2 \times P_2) + (3 \times P_3),$$

где P_i — количество окрашенных клеток (%);
 i — интенсивность окрашивания клетки.

Значения i обозначены как 0 — отсутствие признаков окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание и 3 — сильное окрашивание. Значения P_i варьируются от 0 до 100 %. Итоговый *H-балл* вычислялся из суммы i , умноженной на P_i , в соответствии с приведен-

ным выше уравнением. Таким образом, диапазон полученного балла составил от 0 до 300.

ИГХ-реакции для *p53* и *E*-кадгерина оценивали полуколичественным методом в баллах: окрашенных клеток нет (–) — 0 баллов; менее 20 % окрашенных клеток (+) — 2 балла; от 20 до 40 % окрашенных клеток (++) — 4 балла; более 40 % окрашенных клеток (+++) — 6 баллов. При этом баллы суммировались, и подсчитывалось их среднее число в каждой группе.

Что касается *Ki67*, то его содержание оценивалось полуколичественным методом (в % окрашенных клеток от их общего числа), подсчитывалось среднее число доли окрашенных клеток в группах.

Забор венозной крови из локтевой вены для определения уровней содержания эстрадиола 17-β и прогестерона проводился женщинам на 5–7 день менструального цикла. Исследование сыворотки крови делалось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа. Лабораторные нормы содержания прогестерона — в пролиферативную фазу менструального цикла — 0,3–2,2 нмоль/л; эстрадиола 17β — 0,05–1,27 нмоль/л.

Полученные результаты обрабатывались при помощи программы медицинской статистики MedCalc (версия 15.2).

Поскольку гиперэстрогения является одним из наиболее патогенетических звеньев гиперпластических процессов эндометрия, было принято решение о проведении исследования содержания в сыворотке крови эстрадиола — 17-β и прогестерона. Анализ проводился в фолликулярной фазе менструального цикла. Его результаты сопоставлялись с экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия, а также маркера пролиферации *Ki-6*, маркеров апоптоза, клеточной дифференцировки *p53* и *E*-кадгерина, полученных путем ИГХ-анализа биопсии эндометрия в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (см. таблицу). Отмечено, что ни в одном из препаратов не было выделено *E*-кадгерина в строме эндометрия, в связи с чем его значения в представленной таблице отсутствуют.

Анализ полученных данных показал, что у пациенток всех групп (в том числе контрольной группы) не было статистически значимых различий в содержании эстрадиола и прогестерона в периферической крови. Практически у всех исследуемых полученные результаты соответствовали нормам, определяемым лабораториями для пролиферативной фазы менструального цикла. Таким образом, установлено, что уровень яичниковых гормонов в периферической крови у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия не всегда свидетельствует о гиперэстрогении.

Содержание яичниковых гормонов и экспрессия ЭР-α, ПР-А, Кi67, p53 и E-кадгерина в эндометрии женщин сравниваемых групп

Исследуемый показатель	I группа сравнения (ГЭ)1 n=122	II группа сравнения (АГЭ)2 n=94	Контрольная группа n=243	P1-2 P1-3 P2-3
Эстрадиол 17 (нмоль/л)	0,605±0,032	0,660±0,034	0,71±0,080	0,256 0,197 0,533
Поргестерон (нмоль/л)	1,2±0,05	1,18±0,06	1,19±0,14	0,839 0,970 0,933
Строма				
ЭР-α (gHScore, баллы)	129,5±1,04	134,2±2,09	170,04±1,23	0,029 <0,0001 <0,0001
ПР -А (gHScore, баллы)	148,27±0,98	112,65±1,79	236,04±4,58	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ЭР-α/ПР-А	0,88±0,01	1,22±0,03	0,73±0,01	<0,0001 <0,0001 <0,0001
Кi67 (%)	31,9±0,42	22,05±0,26	22,92±0,427	<0,0001 <0,0001 0,357
p53 (gHScore, баллы)	23,12±0,36	14,02±0,26	32,08±0,59	<0,0001 <0,0001 <0,0001
Железы				
ЭР-α (gHScore, баллы)	139,5±1,05	74,17±0,94	194,2±4,19	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ПР -А (gHScore, баллы)	131,5±1,64	93,6±2,1	236,75±5,36	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ЭР-α/ПР-А	1,08±0,015	0,83±0,022	0,83±0,026	<0,0001 0,968
Кi67 (%)	22,6±0,49	43,85±1,46	31,67±2,78	<0,0001 <0,0001 0,0003
p53 (gHScore, баллы)	11,24±0,22	10,38±0,284	32,67±1,04	0,0177 <0,0001 <0,0001
E-кадгерин (gHScore, баллы)	1,33±0,04	1,29±0,047	1,70±0,09	0,5528 0,0006 0,0002

Примечание: p _ степень достоверности статистического различия между показателями групп

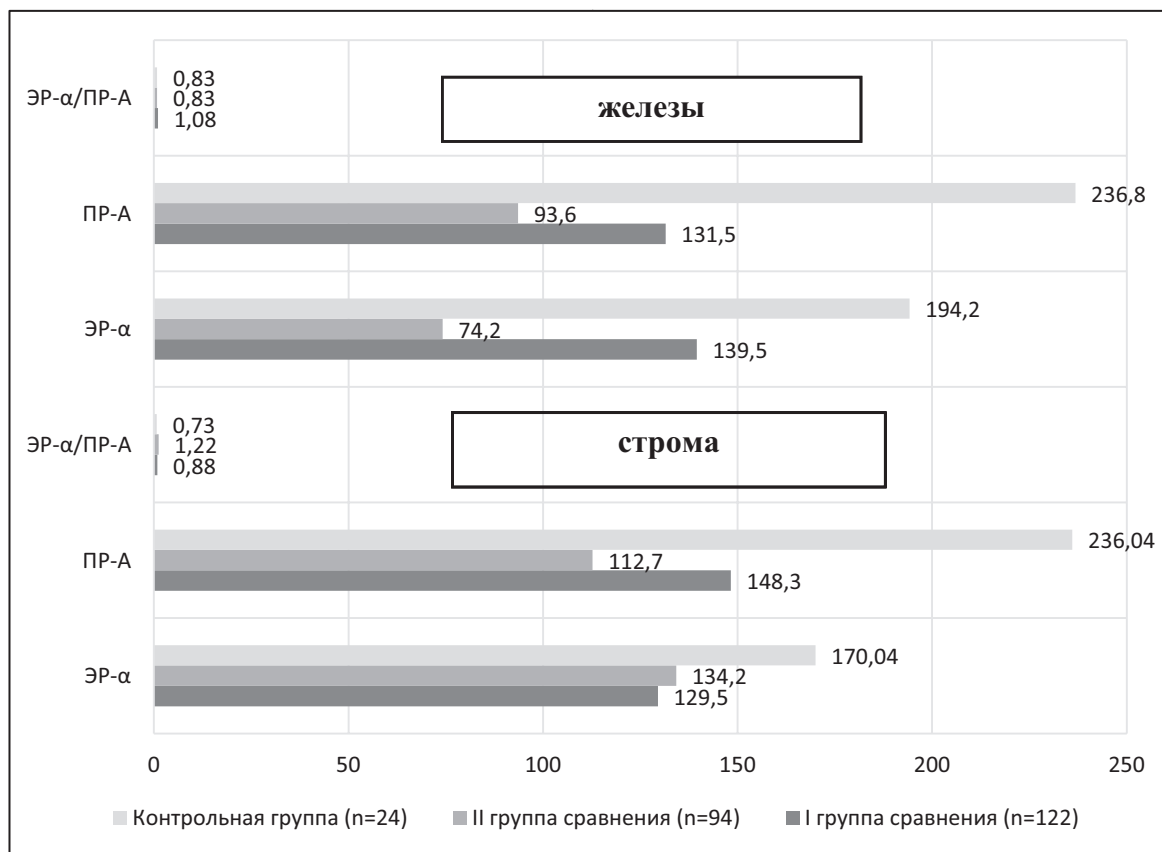


Рис. 1. Экспрессия и соотношение ЭР-α и ПР-А в строме и железах эндометрия сравниваемых групп

Что касается вопроса экспрессии гормональных рецепторов, то тут были выявлены существенные различия, как между женщинами сравниваемых групп, так и с показателями контрольной группы. Они представлены в диаграмме (см. рисунок 1) и наглядно показывают, что у женщин с любой формой гиперплазии экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием. Причем у пациенток с АГЭ наименьшая экспрессия и эстрогеновых, и прогестероновых рецепторов отмечалась в железах эндометрия ($74,17 \pm 0,94$ и $93,6 \pm 2,1$ баллов, против $139,5 \pm 1,05$ и $131,5 \pm 1,64$ баллов у женщин с ГЭ, $p < 0,0001$), в то время, как в строме экспрессия эстрогеновых рецепторов не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем с ГЭ ($134,2 \pm 2,09$ и $129,5 \pm 1,04$ баллов, соответственно, $p = 0,029$), а экспрессия прогестерона была статистически значимо ниже ($112,65 \pm 1,79$ и $148,27 \pm 0,98$ баллов, $p < 0,0001$), чем у пациенток с ГЭ.

Соотношение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов также имели статистически значимую разницу. Так, у пациенток контрольной группы в начале фазы пролиферации соотношение ЭР-α/ПР-А составляло в строме $0,73 \pm 0,01$ в то время, как у женщин с ГЭ оно было $0,88 \pm 0,01$, а у пациенток с АГЭ — уже $1,22 \pm 0,03$. Статистика свидетельствует о локальной от-

носительной гиперэстрогении. При этом в железах эндометрия соотношение ЭР-α/ПР-А было несколько иным — в контрольной группе данный показатель составлял $0,83 \pm 0,026$, у пациенток с ГЭ он уже был $1,08 \pm 0,015$, а у женщин с АГЭ соотношение ЭР-α/ПР-А не имело статистически значимых различий с контрольной группой ($0,83 \pm 0,022$, $p = 0,968$). Наряду с описанной экспрессией гормональных рецепторов у женщин репродуктивного возраста указанные соотношения наглядно отображают дисфункцию стромы и железистого компонента эндометрия.

Отдельное внимание необходимо уделить маркерам пролиферации (*Ki67*) и апоптоза (*p53*), показатели которых также статистически значимо отличались от контрольной группы и представлены в диаграмме на рисунке 2.

Рассматривая экспрессию маркеров клеточной активности эндометрия необходимо еще раз уточнить, что забор материала производился в начале пролиферативной фазы, когда имеется наибольшая активность пролиферации. В контрольной группе средние цифры *Ki67* в строме составляли $22,92 \pm 0,427$ %, в то время как в железах этот показатель достигал $31,67 \pm 2,78$ %. При этом соотношение экспрессии числа клеток стромы к железам составляло 0,72. Определено, что у пациенток с ГЭ пролиферативная активность клеток стромы стати-

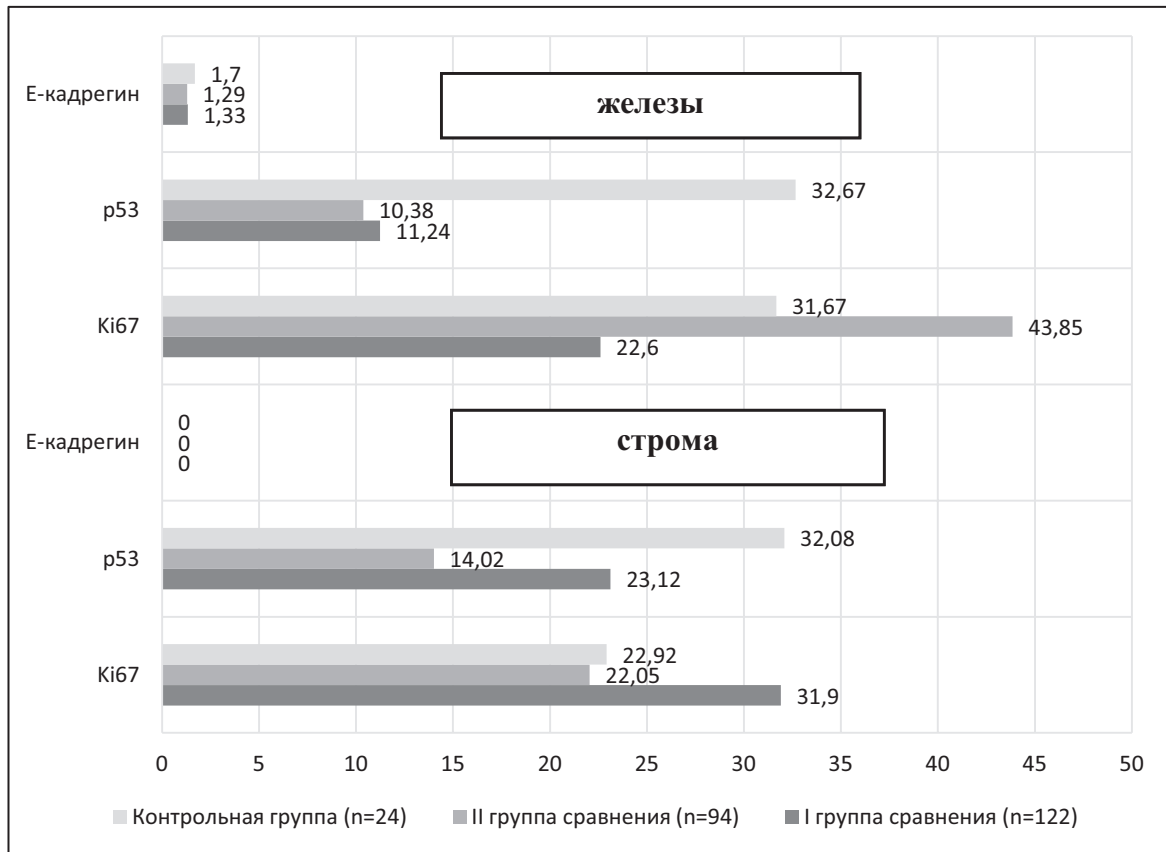


Рис. 2. Показатели пролиферации и клеточного контроля в сравниваемых группах

стически значимо ниже, а в железах наоборот — статистически значимо выше, по сравнению с показателями женщин контрольной группы. При этом соотношение *Ki67* в клетках стромы к железам составило 1,44. Между тем, в группе с АГЭ пролиферативная активность стромы не имела статистических различий по сравнению с группой контроля, в то время как экспрессия *Ki67* в железах достигала $43,85 \pm 1,46$ %.

Что касается *p53*, как регулятора клеточного апоптоза, то его экспрессия в строме нормального эндометрия составляла $32,67 \pm 1,04$ балла, в железах — $32,08 \pm 0,59$ балла, соотношение 1:1. У пациенток с ГЭ в строме *p53* достиг $23,12 \pm 0,36$ балла, в железах — $11,24 \pm 0,22$ балла (соотношение 2:1). В эндометрии женщин с АГЭ экспрессия *p53* была еще ниже и в строме составила $14,02 \pm 0,26$ балла, в железах — $10,38 \pm 0,284$ балла (соотношение 1,5:1). Соответственно, регуляция клеточного апоптоза у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия оказалась статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Экспрессия *E-кадгерина*, отвечающего за межклеточную адгезию и дифференцировку клеток, в ходе исследования выявлена только в железистых клетках эндометрия. При этом у здоровых женщин она была

статистически значимо выше, чем у пациенток с гиперплазией эндометрия — $1,70 \pm 0,09$ балла. У пациенток с ГЭ и АГЭ статистически значимой разницы в экспрессии *E-кадгерина* выявлено не было, показатель достиг $1,33 \pm 0,04$ и $1,29 \pm 0,047$ балла, соответственно.

Все приведенные показатели состояния рецептивности и пролиферативной активности эндометрия позволили сделать следующие **выводы**:

1. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с ГЭ и АГЭ ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием репродуктивного возраста.
2. Гиперплазия эндометрия развивается при наличии локальной гиперэстрогении, которая проявляется изменением соотношения ЭР-α/ПР-А в строме и железах эндометрия, причем при ГЭ данное соотношение меняется в сторону повышения экспрессии эстрогенов в железах, а при АГЭ локальная гиперэстрогения регистрируется в стромальном компоненте эндометрия.
3. Клеточная пролиферативная активность наиболее выражена в железах женщин с АГЭ, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией *p53*, в железах эндометрия женщин с АГЭ была наименьшей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // Гинекология. 2004; 6 (6): 296–302. URL: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27580>
2. Ерофеева Л.Г., Сидоркина А.Г., Новопашина Г.Н., Ерофеев Б.Б. Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия // Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 6: 82–88. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1308>
3. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациентов // CONSILIUM MEDICUM. 2019; 21 (6): 53–58. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96818/pdf>
4. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: больше вопросов, чем ответов // Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43. Режим доступа: https://www.medicalexpress.uz/uploads/biblioteka/Regulon_Grigorenko_End_gin_052017.pdf
5. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Современные представления об этиологии, принципах патогенеза и лечении гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2021; 8: 192–199. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
6. Marsden D.E., Hacker N.F. Optimal management of endometrial hyperplasia // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001; 15 (3): 393–405. Access mode: <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0184>
7. Шварев А.Г., Дикарева Л.В., Зоева А.Р., Тишкова О.Г. и др. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023; 23 (4): 35–43. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2023/4/1172661222023041035>
8. Коган Е.А., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия // Архив патологии. 2007; 6: 21–24. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=175426>
9. Huang G.S., Arend R.C., Li M., Gunter M.J., etc. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009; 200 (4): 457–463. Access mode: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(08\)02352-1/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(08)02352-1/abstract)
10. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия // Гинекология. 2012; 14 (1): 17–19. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33229>
11. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. 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 // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (6): 17–24. DOI: 10.17116/rosakush20181806117. Режим доступа: https://www.asmu.ru/upload/iblock/0e8/Rossiyskiy-vestnik-akushera_ginekologa._-2018._-6.pdf
12. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатурова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий // Акушерство и гинекология. 2021; 4: 23–31. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Тен А.Р., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное гормональными нарушениями. Гинекология. 2022; 24 (4): 283–288. Access mode: <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201746>
14. Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D., etc. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008; 16: 329–343. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318159b88e
15. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия // Проблемы репродукции. 2016. 22 (5): 61–69. DOI:10.17116/repro201622561-69
16. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial hyperplasia // Obstet Gynecol. 2022; 140 (6): 1061–1075. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989
17. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Кириченко А.К. Консервативная терапия атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия: иммуногистохимические аспекты // Вестник Балтийского федерального университета имени И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2016; 2: 10–18. Режим доступа: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/nature/9575/>
18. Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Щеголев А.И. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. 2019; 8: 100–106. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.100-106>
19. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.Л. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах // Фундаментальные исследования. 2014; 10 (2): 420–427. DOI: 10.17116/rosakush2022205122
20. Niu S., Molberg K., Castrillon D.H., Lukas E., Chen H. Biomarkers in the diagnosis of precancerous endometrial diseases. Molecular characteristics, candidate immunohistochemical markers and promising results of the three-marker panel: current state and future directions // Cancer diseases. 2024; 16: 1159–1164. Access mode: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1159>
21. Hutt S., Tailor A., Ellis P., Michael A., etc. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review // Acta Oncol. 2019; 58 (3): 342–352. Access mode: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1540886>
22. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 2 (50): 123–127. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/61>
23. Амирасланов А.Т., Сафарова С.И. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия // Вестник современной клинической медицины. 2019; 12 (2): 7–11. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).7–11

24. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Балтер Р.Б. Особенности гинекологического и соматического здоровья у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 111–114. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
25. Котельникова Н.А., Целкович Л.С., Иванова Т.В. Влияние микробиоты полости матки у женщин с гиперплазией эндометрия на процесс малигнизации // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 114–118. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
26. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Ларионова С.Н. Изменение гормонального профиля на фоне проводимой терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 89–92. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
27. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Иванова Т.В. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки». Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 86–89. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
28. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Тюмина О.В. Значение иммуногистохимического исследования (ИГХ) для прогноза малигнизации гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 93–95. Режим доступа: <https://aeterna-ufa>

© Котельникова Надежда Александровна (semenovana5@mail.ru); Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru);
Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.vivanova@samsmu.ru);
Подгорняя Милла Сергеевна (samaraobsgyn2@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»