- to Transsternal Closure. *Thor. Surg. Clin.* 2018;28(3):323-335. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.05.008>
6. Lei X., Xu P., Cheng B. Problems and Solutions for Platelet-Rich Plasma in Facial Rejuvenation: A Systematic Review. *Aesthetic Plastic Surg.* 2019;43(2):457-469. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1256-1>
7. de Souza Tolentino E., de Castro T. F., Michellon F. C., Passoni A. C. C., Ortega L. J. A. [et al.]. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck.* 2019;41(12):4209-4228. <https://doi.org/10.1002/hed.25944>
8. Eshtiaghi P., Sadownik L. A. Fact or Fiction? Adipose-Derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *J. Lower Gen. Tract Dis.* 2019;23(1):65-70. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000440>

Сведения об авторах:

Калашников Антон Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических дисциплин; тел.: 89283359429; e-mail: cospmpharm@yandex.ru

Калашникова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии; тел.: 89023848447; e-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru

Воробьев Александр Александрович, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 89093806614; e-mail: cos@volgmed.ru

Салимов Дмитрий Шамилович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением; тел.: 89023848447; e-mail: salimow.dmitry@yandex.ru

Айдаева Салихат Шамиловна, преподаватель кафедры морфологии; тел.: 89195490918; e-mail: ajdaeva-salihat@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 618.145:616-007.61:577.15+57.042.2:577.175.14

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081>

ISSN – 2073-8137

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРПАЗИЯХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. В. Карапетян, И. И. Фомочкина, Е. Ю. Зяблицкая, В. А. Кубышкин,
Е. П. Коваленко, П. Г. Коробова, Т. П. Макалиш, А. В. Кубышкин

Медицинская академия им. С. И. Георгиевского Крымского федерального
университета им. В. И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

THE STATE OF LOCAL MARKERS OF INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN ENDOMETRY IN HYPERPLASIA OF VARIOUS DEGREES OF SEVERITY

Karapetyan O. V., Fomochkina I. I., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin V. A.,
Kovalenko E. P., Korobova P. G., Makalish T. P., Kubyshkin A. V.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of V. I. Vernadsky
Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Проведен анализ состояния локальных маркеров воспаления и факторов апоптоза в эндометрии при гиперплазии эндометрия (ГЭ) различного типа у 89 пациенток фертильного возраста. Показано превалирование неспецифической воспалительной реакции с усилением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45), наиболее выраженной при атипической гиперплазии, на фоне отсутствия явных изменений в популяции натуральных киллеров (CD56), фагоцитарной активности тканевых макрофагов (CD68) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8a). Усиление неспецифического воспаления подтверждалось активацией провоспалительных цитокинов в маточных смывах и повышением протеолитической активности (трипсина- и эластазоподобной активности) на фоне снижения ингибиторного потенциала (антитриптической активности и, особенно, кислотостабильных ингибиторов). Нарастание воспалительной реакции в эндометрии при атипической гиперплазии сопровождалось понижением экспрессии CD95, что свидетельствует о параллельном снижении готовности клеток эндометрия к апоптозу. Рост неспецифического воспаления и снижение готовности к апоптозу могут быть факторами, способствующими формированию эндометриальной аденокарциномы.

Ключевые слова: воспаление, канцерогенез, апоптоз, маркеры, протеиназы, цитокины, факторы роста, гиперплазия эндометрия, макрофаги

The analysis of the state of local markers of inflammation and apoptosis factors in the endometrium in case of endometrial hyperplasia (EH) of various types in 89 patients of fertile age was carried out. There was shown the prevalence of a nonspecific inflammatory reaction with an increase in the expression of total leukocyte antigen (CD45), most pronounced in atypical hyperplasia, against the background of the absence of obvious changes in the population of natural killer cells (CD56), phagocytic activity of tissue macrophages (CD68) and cytotoxic T-lymphocytes (CD8a). An increase in nonspecific inflammation was confirmed by the activation of pro-inflammatory cytokines in uterine washes and an increase in proteolytic

activity (trypsin- and elastase-like activity) against the background of a decrease in the inhibitory potential (antitryptic activity and, especially, acid-stable inhibitors). An increase in the inflammatory response in the endometrium in atypical hyperplasia was accompanied by a decrease in the expression of CD95, which indicates a parallel decrease in the readiness of endometrial cells for apoptosis. An increase in nonspecific inflammation and a decrease in readiness for apoptosis may be factors contributing to the formation of endometrial adenocarcinoma.

Keywords: inflammation, carcinogenesis, apoptosis, markers, proteinases, cytokines, growth factors, endometrial hyperplasia, macrophages

Для цитирования: Карапетян О. В., Фомочкина И. И., Зяблицкая Е. Ю., Кубышкин В. А., Коваленко Е. П., Коробова П. Г., Макалиш Т. П., Кубышкин А. В. СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА В ЭНДОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИЯХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(3):342-347. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081>

For citation: Karapetyan O. V., Fomochkina I. I., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin V. A., Kovalenko E. P., Korobova P. G., Makalish T. P., Kubyshkin A. V. THE STATE OF LOCAL MARKERS OF INFLAMMATION AND APOPTOSIS IN ENDOMETRY IN HYPERPLASIA OF VARIOUS DEGREES OF SEVERITY. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(3):342-347. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081> (In Russ.)

АГЭ – гиперплазия с атипией
АТА – антириптическая активность
ГЭ – гиперплазия эндометрия
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
КСИ – кислотостабильные ингибиторы
ТПА – трипсиноподобная активность
ЭИН – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
ЭПА – эластазоподобная активность

EGF – фактор роста эпителия
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
IL – интерлейкин
NF-κB – ядерный фактор-κB
NK – натуральный киллер
TNF-α – фактора некроза опухоли альфа
TNF-R1 – рецептор фактора некроза опухоли 1
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Гиперпластические процессы в эндометрии рассматриваются как предраковое состояние с различной степенью вероятности малигнизации [1, 2]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2014 г.), гиперплазия эндометрия (ГЭ) делится на две группы: гиперплазия без атипии и гиперплазия с атипией (АГЭ)/эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН). Частота малигнизации для ГЭ без атипии составляет 1–3 %, в то время как для пациентов с АГЭ/ЭИН – 30 % и более [2, 3]. Такая тесная взаимосвязь и неуклонный рост встречаемости ГЭ и рака эндометрия, который является наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием женщин в развитых странах в основном из-за старения населения и развития нарушений метаболизма, диктуют необходимость поиска эффективных диагностических и прогностических маркеров [4, 5].

На современном этапе установлено, что большинство ГЭ развиваются на фоне хронической стимуляции эндометрия эстрогенами при отсутствии влияния прогестина [6, 7]. В процессе онкогенеза на фоне возникших генетических мутаций формируется воспалительное микроокружение, благодаря нейрогуморальным механизмам которого обеспечивается дальнейшее прогрессирование атипии с последующей малигнизацией [8, 9].

Еще одним фактором, который принимает участие в прогрессии ГЭ и канцерогенезе, является апоптоз. Так, есть сведения о связи частоты апоптоза и экспрессии Bcl-2 и Bax, а также мутаций гена Ki-67 и p53 с канцерогенезом в эндометрии [10, 11], что диктует необходимость дальнейшего поиска «идеальных маркеров» прогрессии ГЭ.

Цель работы – изучение роли воспалительных и апоптотических механизмов в прогрессировании гиперплазии эндометрия и канцерогенезе.

Материал и методы. Исследования выполнены на материале, полученном от 89 пациенток фертильного возраста (20–49 лет) с различными видами

гиперплазий эндометрия. По результатам обследования все женщины были распределены на 3 группы в зависимости от характера патологического процесса. В первую группу включена 41 женщина с минимальной картиной морфологических изменений эндометрия, во вторую – 36 женщин с выраженными морфологическими изменениями без атипии и в третью – 12 женщин с атипической гиперплазией (аденокарциномой). В качестве контрольной группы были отобраны 18 здоровых фертильных женщин, сопоставимых по возрасту, не имевших в анамнезе и в настоящем заболеваний эндометрия и давших информированное согласие на включение в исследование.

Критериями включения в исследование стали: наличие впервые выявленных гиперпластических процессов эндометрия при проведении УЗ-исследования, гистероскопии, подтвержденных гистоморфологическим исследованием; репродуктивный возраст (19–49 лет). Критериями исключения из исследования являлось: наличие острого воспалительного процесса эндометрия на момент исследования; наличие гормонопродуцирующих опухолей яичников; беременность или лактация.

Согласно поставленным задачам, кроме общеклинических данных, комплекс исследований включал: ультразвуковое исследование органов малого таза, взятие внутриматочного смыва, гистероскопию с биопсией для гистологического исследования биоптатов эндометрия и иммуногистохимическое исследование.

Ультразвуковое исследование матки проводилось на ультразвуковых аппаратах «NEMIO» XG и «XARIO» 4D SSA-660A («Toshiba», Япония) экспертного класса. Гистероскопия проводилась с использованием стерильного физиологического раствора операционным гистероскопом фирмы «Karl Storz» (Германия). Внутриматочный смыв получали непосредственно перед проведением гистероскопии путем введения в полость матки 3–4 мл подогретого физиологического раствора через педиатрический одноканальный катетер Фолея. Катетер Фолея вводился в полость матки без предварительного расширения цервикального канала

до её инструментального выскабливания. К другому концу катетера присоединялся одноразовый 10 мл шприц. Введенную жидкость аспирировали через 20–30 секунд. Получали 2–3 мл внутриматочного смыва. Смыв замораживали и хранили до проведения исследования при температуре –15–18 °С.

Концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α определяли твердофазным ИФА-методом, использовали наборы реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов. Определяли трипсиноподобную (ТПА) и эластазоподобную активности (ЭПА); оценивали ингибиторный потенциал по уровню анти-триптической активности (АТА) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ). Результаты всех биохимических определений пересчитывали на 1 мг белка внутриматочных смывов (определяли методом Лоури), что позволяло стандартизировать полученные данные.

Гистологические исследования биоптатов эндометрия и ИГХ-исследование проводили по стандартным методикам и протоколам на серийных парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм с помощью системы визуализации EnVision™ FLEX +, HighpH (Dako Autostainer/Autostainer Plus), Code K8024 фирмы «Dako» (Дания). С целью идентификации клеток лимфоидного ряда проводили ИГХ-исследование с использованием мышиного моноклонального антитела к рецепторам общего лейкоцитарного антигена CD45⁺ (Clone 2B11+PD7/26) фирмы «Dako». Результаты ИГХ-исследования оценивали с учетом распределения трансмембранной экспрессии CD45⁺ иммунокомпетентных клеток в строме эндометрия. CD45 оценивали по количеству позитивных клеток на 100 клеток стромы (в процентах) в 10 полях зрения на каждом срезе при увеличении $\times 400$ с определением среднего арифметического.

Определяли популяцию натуральных киллеров (NK) CD56, макрофагальный маркер CD68 и популяцию натуральных Т-киллеров CD8 α . Проводили подсчет положительно окрашенных клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$, оценивали 10 случайных полей зрения (площадь одного поля составила 0,1 мм²) с каждого среза с вычислением среднего арифметического.

Фотографирование осуществляли цифровой камерой OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе OLYMPUS CX 41. Использовали сканер препаратов Aperio CS2, Leica (Германия). Морфометрические исследования осуществляли с помощью программы Software DP-SOFT.

Оценку маркеров с цитопазматической локализацией (VEGF, Bcl-2, CD95) проводили полуколичественным методом отдельно для железистого эпителия и стромы эндометрия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности расхождений (m). В качестве критерия оценки достоверности наблюдаемых изменений использовали t-критерий Стьюдента, а также непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Перед выполнением статистической обработки каждая выборка проверялась на однородность с анализом распределения данных. Для определения нормального распределения использовался коэффициент нормальности Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. Все измерения и исследования проводили на оборудовании, прошедшем метрологическую поверку.

Результаты и обсуждение. Выполнено изучение локального (в маточных смывах) уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α (рис. 1А) и оценка динамики цитопазматической экспрессии фактора роста сосудов (VEGF) (рис. 1Б–Г). Анализ полученных результатов показал рост цитокинов в зависимости от типа гиперпластического процесса. Уже при минимальных изменениях в ткани эндометрия по сравнению с контролем имело место увеличение концентрации ИЛ-1 β , которая достигала максимума при АГЭ.

Подобный характер изменений имел место и со стороны ИЛ-6, концентрация которого увеличивалась от первой группы к атипической гиперплазии. Реакция со стороны ФНО- α в отношении корреляции со степенью атипии ГЭ была менее выраженной, однако тенденция к увеличению концентрации при повышении риска канцерогенеза сохранялась. Схожая динамика отмечена в отношении VEGF, который демонстрировал выраженную активацию ангиогенеза при аденокарциноме.

В маточных смывах была установлена реакция в виде увеличения активности неспецифических протеиназ при увеличении морфологических изменений в тканях эндометрия (рис. 2А, Б). Рост протеиназ сопровождался значительным угнетением ингибиторного потенциала. Следует отметить, что падение активности КСИ отмечено нами в 1 и 2 группах обследованных, а при АГЭ кислотостабильные ингибиторы практически переставали определяться.

Столь значительный локальный дисбаланс в системе «протеазы – ингибиторы» можно объяснить нарастанием, на фоне предшествующих мутаций, воспалительного компонента в строме гиперплазированного эндометрия, который дополнительно способствует прогрессированию атипии. В качестве подтверждения данной гипотезы можно представить рост числа иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих CD45⁺ в строме эндометрия (рис. 2В). Максимальный уровень экспрессии CD45 наблюдался при атипической гиперплазии эндометрия.

Полученные нами данные относительно роли различных цитокинов в патогенезе гиперплазии эндометрия частично согласуются с результатами других авторов, исследовавших роль воспаления в патогенезе гиперплазии. В ряде исследований показан прогрессирующий рост ФНО- α и фактора роста сосудов, увеличение экспрессии рецептора IGF-1 от более легкой формы гиперплазии к АГЭ [12, 13]. Однако есть исследования, свидетельствующие об увеличении продукции фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1 β и 12 при гиперплазиях без атипии, которое сменяется снижением при прогрессировании и развитии аденокарциномы [14]. По-видимому, разница в ответах может быть связана со степенью злокачественности и переходом от АГЭ к раку эндометрия.

Полученные в нашей работе результаты показывают, что при обычном гистологическом исследовании и при определении общего лейкоцитарного антигена CD45⁺ у большей части обследованных пациенток выявлялись морфологические признаки хронического эндометрита с усилением проявлений при атипической ГЭ. Преобладала именно нейтрофильная инфильтрация тканей эндометрия, то есть воспаление имело неспецифический характер. Нам не удалось обнаружить существенных изменений в содержании в эндометрии натуральных киллеров (NK) CD56, макрофагального маркера CD68 и популяции цитотоксических Т-киллеров CD8 α при сравнении ГЭ без атипии и с атипией.

Рис. 1. Локальный цитокиновый статус при гиперплазии эндометрия различного типа:

А – концентрация провоспалительных цитокинов в маточных смывах у при ГЭ, * – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе; Б–Г – фрагменты эндометрия женщины (соскоб), парафиновые срезы, увеличение $\times 400$, ИГХ с маркером роста сосудов VEGF, визуализация в системе Envision;
Б – контроль, слабое окрашивание 25–50 % железистых клеток, очень слабое окрашивание менее 25 % стромальных клеток (1+/0); В – гиперплазия без атипии (группа 1 ГЭ), отсутствие окрашивания железистых клеток, слабое очаговое окрашивание клеток стромы менее 25 % площади (0/0); Г – гиперплазия без атипии (группа 2 ГЭ), неравномерная окраска, в части препарата железы имеют окраску средней интенсивности более 75 % клеток, клетки стромы окрашены слабо интенсивно с очагами резко положительного окрашивания (2–3+/2–3+)

Рис. 2. Состояние местного протеиназного ингибиторного баланса и степень лейкоцитарной инфильтрации при гиперплазии эндометрия различного типа: А, Б – активность протеаз и их ингибиторов при ГЭ в маточных смывах; В – уровень экспрессии рецепторов CD45 (%) в эндометрии при ГЭ (* – достоверность различий ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе)

Оценка маркеров апоптоза показала, что реакция с антителом к Bcl-2 в тканях эндометрия, как правило, достаточно интенсивна, однако в ряде случаев при более выраженных гистологических изменениях встречалось слабое окрашивание, что свидетель-

ствует о низкой реакции апоптоза в ткани. Наиболее показательным оказалось снижение интенсивности экспрессии маркера апоптоза CD95 при нарастании морфологических признаков гиперплазии, и особенно при атипической ГЭ (рис. 3).

Рис. 3. Апоптотические изменения в ткани эндометрия: А–В – иммуногистохимическая реакция с маркером апоптоза CD95, визуализация в системе Envision; А – контроль: интенсивная реакция в железах (3+) и в строме (3+); Б – гиперплазия без атипии (группа 1 ГЭ): интенсивная реакция в железах (3+) и в строме (3+); В – атипичная ГЭ: слабое низкоинтенсивное окрашивание более 75 % клеток железистого эпителия и более интенсивное стромы (1+/2+). Парафиновые срезы. Ув. ×400

Гистологическое исследование соскобов из матки у большинства женщин с пролиферативными заболеваниями эндометрия свидетельствуют о наличии хронического неспецифического воспаления эндометрия. По-видимому, в развитии гиперплазии немаловажную роль играет воспалительная составляющая, которая обусловлена патогенетическим включением провоспалительных регуляторных и эффекторных факторов в патогенез ГЭ и позволяет предполагать диагностическую ценность определения степени выраженности воспаления для понимания механизмов формирования гиперплазий и повышения качества диагностики патологии эндометрия.

Наличие и степень выраженности цитологической атипии и архитектурной перестройки при ГЭ являются ключевыми факторами, определяющими риск прогрессирования и малигнизации. В клинической практике наряду с традиционным подходом все большую распространенность получает применение классификации ВОЗ [1, 2]. Идея разделения двух событий, эстрогенной стимуляции и мутационной активации, не только позволяет исследовать оба компонента по отдельности, но и дает более понятную модель многоэтапного канцерогенного процесса [1, 3]. В качестве потенциальных биомаркеров для определения ГЭ, находящихся в зоне риска злокачественного перерождения, рассматриваются разнообразные иммуногистохимические и молекулярные факторы. В нашем исследовании показано, что по мере выраженности морфологических изменений в эндометрии при гиперплазии усиливаются воспалительные изменения, которые имеют неспецифический характер. На фоне прогрессирования воспаления отмечено снижение реакций апоптоза, что может являться факторами, способствующими малигнизации при эндометриальных гиперплазиях.

Заключение. В результате проведенного исследования показано превалирование неспецифической

воспалительной реакции с усилением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45), наиболее выраженного при атипичной гиперплазии, на фоне отсутствия явных изменений в популяции натуральных киллеров (CD56), фагоцитарной активности тканевых макрофагов (CD68) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8a). Усиление неспецифического воспаления подтверждалось активацией провоспалительных цитокинов в маточных смывах и усилением протеолитической активности (трипсино- и эластазоподобной активности) на фоне снижения ингибиторного потенциала (антитриптической активности и, особенно, кислотостабильных ингибиторов). Рост воспалительной реакции в эндометрии при атипичной гиперплазии сопровождался снижением экспрессии CD95, что свидетельствует о параллельном снижении готовности клеток эндометрия к апоптозу. Рост неспецифического воспаления и снижение готовности к апоптозу могут быть факторами, способствующими формированию эндометриальной аденокарциномы.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий».

Информированное согласие: В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000); исследование выполнено согласно основным правилам к проведению клинических исследований и одобрено комитетом по этике ФГАУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Travaglino A., Raffone A., Saccone G., Mollo A., De Placido G. [et al.]. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019;74(5):676-687. <https://doi.org/10.1111/his.13776>
2. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(3):107-11. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.70589>
3. Selen S., Kilic F., Comert G. K., Unsal M., Kilic C. [et al.]. Can preoperative inflammatory markers differentiate endometrial cancer from complex atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(7):1148-1156. <https://doi.org/10.1111/jog.14314>
4. 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. *Human Reproduction Update*. 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
5. Travaglino A., Raffone A., Saccone G., Insabato L., Mollo A. [et al.]. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2019;98(9):1086-1099. <https://doi.org/10.1111/aogs.13587>
6. Mutter G. L., Zaino R. G., Baak J. P., Bentley R. S., Robboy S. J. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2007;26(2):103-114. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31802e4696>
7. Trimble C. L., Method M., Leitao M., Lu K., Loffe O. [et al.]. Management of endometrial precancers. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;120(5):1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
8. Kubyshevskiy A. V., Aliev L. L., Fomochkina I. I., Kovalenko Ye. P., Litvinova S. V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflammation Research*. 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
9. Ethier J. L., Desautels D. N., Templeton A. J., Oza A., Amir E., Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2017;145:584-594. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026>
10. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nishiyama R., Ishii Y. [et al.]. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine endometrium. *Human Reproduction*. 2001;16:2211-2218. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2211>
11. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O. G., Skaland I., Malpica A. [et al.]. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;204(4):357.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.007>
12. Zhdanov A. V., Sukhikh G. T., Davydova M. P., Slukina T. V., Chernukha G. E., Samoilova T. E. Correlations in the cytokine system in endometrial hyperplasia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003;136(3):270-272. <https://doi.org/10.1023/b:bebm.0000008980.25653.1b>
13. Mc Campbell A. S., Broadbush R. R., Loose D. S., Davies P. J. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clinical Cancer Research*. 2006;12:6373-6378. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0912>
14. Sukhikh G. T., Zhdanov A. V., Davydova M. P., Slukina T. V., Chernukha G. E., Samoilova T. E. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005;139:235-237. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0257-7>

Сведения об авторах:

Карапетян Ольга Владимировна, врач-акушер-гинеколог;
тел.: 89787197697; e-mail: plus@gemokod.com

Фомочкина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук,
профессор кафедры общей и клинической патофизиологии, заместитель директора по научной работе;
тел.: 89787316780; e-mail: fomochkina_i@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории;
тел.: 89787434810; e-mail: evgu79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

Кубышкин Владимир Анатольевич, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии;
тел.: 89787898111; e-mail: simvov@rambler.ru

Коваленко Евгения Павловна, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1;
тел.: 89788626999; e-mail: evgeniyako08@rambler.ru

Коробова Полина Геннадьевна, ординатор;
тел.: 89780562236; e-mail: genasimf@mail.ru

Макалиш Татьяна Павловна, кандидат биологических наук,
младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории;
тел.: 89787853919; e-mail: gemini_m@list.ru

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии,
проректор по научной деятельности;
тел.: 89780280111; e-mail: Kubyshevskiy_av@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>