

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2019

И.В. ПОНОМАРЕНКО<sup>1</sup>, А.В. ПОЛОНИКОВ<sup>2</sup>, М.И. ЧУРНОСОВ<sup>1</sup>

## ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ — КАНДИДАТОВ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия

**Цель исследования.** Провести систематический анализ данных, имеющих в современной литературе, об этиопатогенезе, факторах риска и генетических детерминантах гиперпластических процессов эндометрия.

**Материал и методы.** В обзор включены современные данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме.

**Результаты.** В статье приведены основные этиопатогенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия, их факторов риска и генетических детерминантах.

**Заключение.** Согласно современным представлениям, 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.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, этиология, патогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов.

**Вклад авторов.** Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов — кандидатов. *Акушерство и гинекология.* 2019; 1: 13–8.  
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>

I.V. PONOMARENKO<sup>1</sup>, A.V. POLONIKOV<sup>2</sup>, M.I. CHURNOSOV<sup>1</sup>

## ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES: ETIOPATHOGENESIS, RISK FACTORS, POLYMORPHISM OF CANDIDATE GENES

<sup>1</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup>Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia

**Objective.** To carry out a systems analysis of the data available in the current literature on the etiopathogenesis, risk factors, and genetic determinants of endometrial hyperplastic processes.

**Materials and methods.** The review includes the updates of foreign and Russian articles found in Pubmed on this topic.

**Results.** The paper presents the basic etiopathogenetic mechanisms of endometrial hyperplasia, their risk factors, and genetic determinants.

**Conclusion.** According to modern concepts, endometrial hyperplastic processes are a multifactorial disease, the development of which involves the processes of hormone-dependent and hormone-independent endometrial cell proliferation, chronic inflammation, as well as genetic and epigenetic mechanisms.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, etiology, pathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes.

**Authors' contributions.** Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

**Conflict of interest.** Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

**Financing.** The study was performed without external funding.

For citations: Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2019; (1): 13–8. (in Russian)  
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.13-18>

Под гиперплазией эндометрия понимают патологическую диффузную или очаговую пролиферацию (утолщение) железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур [1]. Согласно классификации ВОЗ, (1994 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 [1].

На долю гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50% [2]. Согласно литературным данным, в странах Западной Европы регистрируется около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия в год [3]. Хирургическому лечению подвергаются около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия, что приводит к потере репродуктивной функции [4]. Частота трансформации в рак варьирует и составляет менее 1% для простой гиперплазии, 3% – для сложной гиперплазии эндометрия и до 25–29% – для атипической гиперплазии [5, 6]. При сложной гиперплазии эндометрия без атипии риск развития атипической гиперплазии эндометрия составляет 7%, а рака эндометрия – 15% [7]. Следует отметить повышение распространенности патологии эндометрия у женщин старших возрастных групп [8].

На сегодняшний день нет единого представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Согласно литературным данным, основными механизмами развития гиперплазии эндометрия являются: ановуляция, гиперпродукция эстрогенов вследствие имеющегося гиперпластического процесса в яичниках, повышенная чувствительность рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов, нарушение баланса между половыми гормонами, что тормозит процессы структурной подготовки клеток эндометрия к воздействию прогестерона, гормональный дисбаланс в организме при обменно-эндокринных нарушениях (ожирение, гиперлипидемия, гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия), воспаление, генетические факторы и др. [1–3].

Эндометрий, самый внутренний железистый слой матки, представляет собой динамическую ткань, которая во время менструального цикла у женщин репродуктивного возраста подвергается циклическим изменениям, обусловленным сложным взаимодействием между двумя женскими половыми гормонами – эстрадиолом и прогестероном [9]. В норме наблюдается равновесие между пролиферацией клеток эндометрия и апоптозом, которое поддерживается сложным процессом, включающим ряд факторов: гормональный баланс, молекулярные механизмы и др. [3]. Показано, что одним из медиаторов действия прогестерона в эндометрии является митоген-индуцибельный ген 6, вовлеченный в аденилат-киназный биологический путь [10].

Существенные различия в уровне экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона при пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы (очаги аденомиза, миометрий больших миомой матки) продемонстрированы в работе [11].

Одним из основных этиопатогенетических механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения. Абсолютная гиперэстрогения обусловлена повышенной продукцией эстрогенов персистирующим фолликулом, фолликулярной кистой или опухолью. Имеются сведения о том, что андроген-секретирующие опухоли коры надпочечников могут индуцировать периферическое превращение андрогенов в эстрогены и являться редкой причиной развития гиперпластических процессов эндометрия [3]. Относительная гиперэстрогения развивается при синдроме поликистозных яичников, атрезии фолликулов, когда происходит снижение секреции эстрогенов и отсутствие продукции прогестерона [12]. 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 [1].

Следует отметить, что 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. Кроме того, 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. Кроме этого, она вызывает морфометрические изменения в матке, которые включают в себя изменения количества и формы желез, соотношения желез к строме и морфологии эпителиальных клеток [3].

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 [1]. 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) [13, 14].

Согласно литературным данным, значимую роль в формировании гиперплазии эндометрия, наряду с гормон-зависимой и гормон-независимой клеточной пролиферацией, играют эмбриональные сигнальные каскады (*Hedgehog*, *Notch*-зависимый и *Wnt*-зависимый сигнальные каскады), определяющие пролиферативный потенциал опухолевых стволовых клеток [1, 15–17].

Воспаление является важным фактором развития гиперплазии эндометрия [3, 18]. Причинами развития воспаления могут быть, как инфекции половых органов (хронический эндометрит и др.), так и инвазивные внутриматочные вмешательства (внутриматочная контрацепция, искусственные аборты и др.), приводящие к патологическим внутриклеточным событиям, не связанным с прямым инфицированием [1]. 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 $\beta$  (*IL-1 $\beta$* ) и 12 (*IL-12*) при железисто-кистозной 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 [3].

Согласно литературным данным, 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. [1–3, 18–23].

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 [19, 24–26].

В литературе имеются данные о том, что у женщин с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> риск развития атипичной гиперплазии эндометрия в четыре раза выше по сравнению с женщинами, не страдающими ожирением. У женщин с индексом массы тела 40 кг/м<sup>2</sup> и выше наблюдается повышенный риск развития гиперплазии эндометрия с атипией в 13 раз и без атипии – в 23 раза [3]. Показано, что при повышении индекса массы тела показатель отношения шансов для гиперплазии эндометрия с атипией составляет 1,16, а для гиперплазии эндометрия без атипии – 4,1 [27]. Наряду с развитием гиперэстрогении, при ожирении повышается биодоступность циркулирующих эстрогенов. 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 [9, 24]. Сочетание резистентности к инсулину и гиперинсулинемии также увеличивает уровень андрогенов и приводит к постоянному продуцированию лютеинизирующего гормона [24]. Кроме того, инсулин, андрогены и эстрогены через инсулиноподобный фактор

роста повышают митотическую активность клеток эндометрия. Показана важная роль адипоцитов в активации PI3K/АКТ/mTOR сигнального пути, приводящего к повышению пролиферации, миграции и выживаемости опухолевых клеток эндометрия [28].

Воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, искусственные аборты потенциально могут влиять на формирование гиперпластических процессов эндометрия [1], вызывая повреждение и воспалительную реакцию клеток эндометрия. При длительно текущем местном воспалительном процессе в эндометрии развивается дисфункция стероидорецепторных систем, обуславливающая нарушение их реакции на эстрадиол и прогестерон, что приводит к выраженным морфологическим изменениям слизистой оболочки матки [29]. Также это может привести к вторичной гипофункции яичников (вследствие нарушений в деятельности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы), ановуляции и, как следствие этого, к развитию относительной гиперэстрогении, лежащей в основе формирования гиперпластических процессов в эндометрии. В исследовании, проведенном Douglas N.I. et al. [30] установлено, что искусственные аборты в первом триместре беременности обуславливают развитие гиперпролактинемии, синдрома поликистозных яичников, ановуляторной менструации, нарушений лютеиновой фазы менструального цикла, постабортного эндометрита, иммунологических нарушений.

Риск развития гиперплазии эндометрия повышен у женщин, получающих эстроген-заместительную терапию и напрямую коррелирует с дозой и продолжительностью лечения эстрогенами [3].

Работы, посвященные изучению молекулярно-генетических основ гиперплазии эндометрия немногочисленны. Зарубежными учеными показана значимая роль в формировании гиперплазии эндометрия мутаций в генах *CYP450*, *PTEN*, *KRAS*,  $\beta$ -катенина, *PIK3CA*, делеций в коротком плече хромосомы 8 и др. [3, 31, 32]. Выявлены мутации в генах *KRAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *CTNBN1*, *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 $\alpha$* , *Lta*, *TNFR1*, *TNFR2*), хемокинов (*MIP1 $\beta$* , *MCP1*, *SDF1*), факторов роста (*TGF $\beta$ 1*, *IGF1*, *VEGF*, *FGFR2*), интерлейкинов (*IL-6*, *IL-10*, *IL-5*) и др. (*TYMS*, *ApoE*, *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *SULT1A1*, *GP-IIIa*) [33–38]. Следует отметить, что при оценке полученных результатов ассоциативных исследований гиперплазии эндометрия следует учитывать этнический состав изученных групп женщин, а также функциональное значение включенных в исследование полиморфных локусов [39, 40].

Dieudonné A.S. et al. [31] провели генотипирование 33 одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *CYP450*. Авторами установлено, что аллель T гена rs1800716 ассоциирован с увеличением толщины

эндометрия  $\geq 5$  мм у женщин в постменопаузе на фоне приема тамоксифена.

В исследовании Ордянец И.М. и др. [33] установлена вовлеченность определенных комбинаций генотипов полиморфных локусов *GP-IIIa (Leu33Pro)*, *CYP1A1 (A2455G)*, *GSTP1 (A313G, C341T)* в формирование 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*.

В работе Demakova N.A. et al. [35] выявлено, что у женщин Центрального Черноземья России факторами риска развития гиперпластических процессов эндометрия является генотип +36 AG *TNFR1* (OR=1,87), а протективным фактором служит генотип +36 AA *TNFR1* (OR=0,58). Кроме того, сочетания генотипа +36 AG *TNFR1* с аллелями А *I-TAC* и С *MCP1* (OR=1,98), С *MCP1* (OR=1,94), +1931 А *MIP1 $\beta$*  (OR=1,91), А *I-TAC* и -801 G *SDF1* (OR=1,91) ассоциированы с развитием гиперплазии эндометрия. Показано, что с развитием гиперплазии эндометрия ассоциированы четырнадцать комбинаций полиморфных маркеров -308 G/A *TNF $\alpha$* , +252 A/G *Lta*, +36 A/G *TNFR1*, +1663A/G *TNFR2*, +1931 A/T *MIP1 $\beta$* , C/G *MCP1* (rs2857657), -801 G/A *SDF1* [36].

В исследовании Altuchova O.V. et al. [37] установлено, что у женщин Центрального Черноземья России в формирование гиперпластических процессов эндометрия вовлечены полиморфные локусы *IL-5* с. -746 T> C (rs2069812), *IL-8* с. -352 A> T (rs4073) и *IL-1a* с. -949 C> T (rs1800587). Следует отметить, что полиморфизм rs4073 *IL-8* в определенных сочетаниях с полиморфными локусами генов хемокинов (rs2107538 *RANTES*, rs4512021 *I-TAC*, rs1801157 *SDF1*) также ассоциирован и с развитием бесплодия при генитальном эндометриозе среди женщин Центрального Черноземья России [41].

Согласно данным Ivanova T.I. et al. [38], наличие аллеля E2 (158Cys) гена *APOE* является генетическим предиктором развития сочетания гиперплазии и рака эндометрия ( $p_{\text{bonf}}=0,018$ , OR=2,58).

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) [42, 43]. 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 [42].

Выявлены существенные различия в уровне метилирования ДНК при гиперплазии эндометрия в сравнении с первичным раком эндометрия (различия

в дифференциальном метилировании 610 генов) и метастатическим раком эндометрия (различия в дифференциальном метилировании 1076 генов) [44].

## 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. При этом данные о генетических факторах развития гиперплазии эндометрия крайне малочисленны и требуется дальнейшее продолжение исследований в этой области с целью определения патогенетики данного заболевания и установления его молекулярно-генетических основ.

## Литература/References

1. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010. 468с. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. M.: MEDPRAKTIKA-M; 2010. 468p. (in Russian)]
2. Адамян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; 2015. 92с. [Adamyany L.V., ed. Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for the management of patients. M.: Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. IN AND. Kulakov, Ministry of Health of Russia; 2015. 92p. (in Russian)]
3. 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. <https://dx.doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
4. 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.
5. Orbo 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. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13763>.
6. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.019>.
7. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.026>.
8. 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. The structure of the pathology of the endometrium at different ages. Obstetrics and gynecology. 2018; 8: 129-34. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>.
9. Plaza-Parrochia F., Romero C., Valladares L., Vega M. Endometrium and steroids, a pathologic overview. Steroids. 2017; 126: 85-91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.007>.

10. Yoo J.Y., Kang H.B., Broaddus R.R., Risinger J.I., Choi K.C., Kim T.H. MIG-6 suppresses endometrial epithelial cell proliferation by inhibiting phospho-AKT. *BMC Cancer*. 2018; 18: 605. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4502-7>.
11. Шрамко С.В., Гуляева Л.Ф., Баженова Л.Г., Левченко В.Г. Миома матки и аденомиоз: молекулярная характеристика по экспрессии генов стероидных рецепторов. *Акушерство и гинекология*. 2018; 4: 58-63. [Shramko S.V., Gulyaeva L.F., Bazhenova L.G., Levchenko V.G. Uterine fibroids and adenomyosis: molecular characterization of the expression of steroid receptor genes. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 4: 58-63. (in Russian)] <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.58-63>.
12. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М.; 2009. 48с. [Kuznetsova I.V. Endometrial hyperplastic processes. М.; 2009. 48p. (in Russian)]
13. Banas T., Pitynski K., Mikos M., Cielecka-Kuszyk J. Endometrial polyps and benign endometrial hyperplasia present increased prevalence of DNA fragmentation factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) together with the antiapoptotic B-cell lymphoma (Bcl-2) protein compared with normal human endometria. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2018; 37(5): 431-40. <https://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000442>.
14. Trabzonlu L., Muezzinoglu B., Corakci A. BCL-2 and PAX2 expressions in EIN which had been previously diagnosed as non-atypical hyperplasia. *Pathol. Oncol. Res.* 2017; Dec 21. <https://dx.doi.org/10.1007/s12253-017-0378-0>.
15. Kanchal J.B., Sankhwar P., Kumari S., Popli P., Shukla V., Hussain M.K. et al. The regulation of Hh/Gli1 signaling cascade involves Gsk3 $\beta$ - mediated mechanism in estrogen-derived endometrial hyperplasia. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 6557. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06370-1>.
16. Farah O., Biechele S., Rossant J., Dufort D. Porcupine-dependent Wnt signaling controls stromal proliferation and endometrial gland maintenance through the action of distinct WNTs. *Dev. Biol.* 2017; 422(1): 58-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.11.023>.
17. Farah O., Biechele S., Rossant J., Dufort D. Regulation of porcupine-dependent Wnt signaling is essential for uterine development and function. *Reproduction*. 2018; 155(1): 93-102. <https://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0436>.
18. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.008>.
19. 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. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw042>.
20. Saitou 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.01.025>.
21. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3554-y>.
22. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s10552-017-0908-9>.
23. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016; 3: 46-58. [Orazov M.R. Debatable issues in the management of patients with endometrial hyperplasia. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2016; 3: 46-58. (in Russian)]
24. 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.
25. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.156>.
26. 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. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-02459>.
27. Gawron I., Łoboda M., Babczyk D., Ludwin I., Basta P., Pityński K. et al. Endometrial cancer and hyperplasia rate in women before menopause with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial sampling. *Przegl. Lek.* 2017; 74(4): 139-43.
28. 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. <https://dx.doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0466>.
29. Фэн И., Сидорова И.С., Станоевич И.В., Унанян А.Л., Кудрина Е.А. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 6(1): 31-3. [Feng I., Sidorova I.S., Stanoevich I.V., Unanyan A.L., Kudrina E.A. The combination of endometrial hyperplastic processes with chronic endometritis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 6 (1): 31-3. (in Russian)]
30. Douglas N.I., Pavlova T.U., Burtseva T.E., Rad Y.G., Petrova P.G., Odland J.Ø. Women's reproductive health in the Sakha Republic (Yakutia). *Int. J. Circumpolar Health*. 2014; Oct 30: 73. eCollection 2014. <https://dx.doi.org/10.3402/ijch.v73.25872>.
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. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt399>.
32. 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. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgx008>.
33. Ордиянц 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. [Ordians I.M., Arakelov S.E., Pavlova E.A., Dmitrieva E.V., Kuular A.A. Genetic risk of the development of a hyperplastic process in the endometrium and in the mammary glands, associated with the polymorphism of candidate genes. *Mother and child in Kuzbass*. 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. [Harenkova E.L., Artymuk N.V., Ilenko E.V., Gulyaeva L.F., Khvostova E.P. Genetic polymorphism of estrogen metabolism enzymes in women with endometrial hyperplastic processes in perimenopause. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009; 2: 5-8. (in Russian)]
35. Demakova N.A., Altuchova O.B., Orlova V.S., Pachomov S.P., Krikun E.N. Associations of cytokines genetic polymorphisms with development of endometrial hyperplasia. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2014; 5(5): 1041-5.
36. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018; 4(2): 26-39. [Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):26-39. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.

37. Altuchova O.B., Demakova N.A., Koneva O.A., Pachomov S.P., Orlova V.S., Golovchenko O.V. Genetic factors of uterine hyperplastic processes. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014; 5(6): 1397-400.
38. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I., Mkrtychyan L.S., Khorokhorina V.A., Salnikova L.E. Association of the apolipoprotein E 2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015; 2015: 593658. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/593658>.
39. Рудых Н.А., Сиротина С.С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Научные результаты биомедицинских исследований. 2015; 1(3): 72-9. [Rudyh N.A., Sirotnina S.S. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2015;1(3):72-79. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-79>.
40. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(2): 40-54. [Ponomarenko I.V. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies.] <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5>.
41. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. Научный результат. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018; 4(3): 21-30. [Radzinsky V.E., Altuchova O.B. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):21-30. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3>.
42. Nothnick W.B. Non-coding RNAs in uterine development, function and disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2016; 886: 171-89. [https://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-7417-8\\_9](https://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-7417-8_9).
43. Tang S., Dai Y. RNA sequencing reveals significant miRNAs in atypical endometrial hyperplasia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 225: 129-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.025>.
44. Wu X., Miao J., Jiang J., Liu F. Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017; 217: 161-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.036>.

Поступила 12.03.2018

Принята в печать 20.04.2018

Received 12.03.2018

Accepted 20.04.2018

**Сведения об авторах:**

Пonomarenko Ирина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Телефон: 8 (4722) 30-13-83. E-mail: [ponomarenko\\_i@bsu.edu.ru](mailto:ponomarenko_i@bsu.edu.ru). <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

Polonikov Алексей Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Телефон: 8 (4712) 58-81-47. E-mail: [polonikovav@kursksmu.net](mailto:polonikovav@kursksmu.net).

Churnosov Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Адрес: 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел. 8 (4722) 30-13-83. E-mail: [churnosov@bsu.edu.ru](mailto:churnosov@bsu.edu.ru). <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

**About the authors:**

Ponomarenko, Irina V., MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: [ponomarenko\\_i@bsu.edu.ru](mailto:ponomarenko_i@bsu.edu.ru). <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Polonikov, Alexey V., MD, professor, head of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia. 305041, Russia, Kursk, K. Marx str. 3. Tel.: +74712588147. E-mail: [polonikovav@kursksmu.net](mailto:polonikovav@kursksmu.net).

Churnosov Mikhail Ivanovich, MD, professor, head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str. 85. Tel.: +74722301383. E-mail: [churnosov@bsu.edu.ru](mailto:churnosov@bsu.edu.ru). <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>