



УДК 575.17

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.А. ДЕМАКОВА
О.Б. АЛТУХОВА
С.П. ПАХОМОВ
В.С. ОРЛОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: demakova05@gmail.com

В статье систематизированы современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Рассмотрены молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Приведены данные о роли цитокинов в формировании данной патологии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, апоптоз, пролиферация, цитокины, генетический полиморфизм.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) трактуются как нефизиологическая пролиферация желез эндометрия, сопровождающаяся структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонентов эндометрия [32]. В число факторов, способствующих возникновению гиперплазии эндометрия, входят: нейроэндокринные нарушения, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских аборт и т.д. [21].

Ведущее место в патогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестеронового воздействия [16, 23, 1.]. Продолжительное действие эстрогенов, как правило, приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая, в отсутствие уравновешивающего, протективного действия прогестерона, прогрессирует до состояния железистой гиперплазии и может служить фоном для формирования рака эндометрия [6].

Эндогенные гиперэстрогенные состояния имеют различные по частоте и значимости причины в разных возрастных периодах. Среди женщин репродуктивного возраста гиперэстрогения чаще возникает в результате ановуляции, обусловленной персистенцией или атрезией фолликулов. В перименопаузальном периоде эстрогенная стимуляция, как правило, связана с ожирением и стромальной гиперплазией яичников. По данным зарубежной литературы, причиной ГПЭ у женщин в постменопаузе может служить повышенная активность коры надпочечников, проявляющих свою активность выработкой андрогенных стероидов, которые способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани вследствие их конверсии в эстрон [38].

В ряде исследований показана возможность инициации ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов, так, монотерапия синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов в течение длительного времени может привести к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия [28].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто – и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию гиперплазии эндометрия.

Немаловажная роль в развитии ГПЭ принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогенных гормонов (эстрон) путем ароматизации андрогенов (андростендион). Накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме и, таким образом, продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия [7].

Однако, по мнению ряда авторов, помимо анализа гиперэстрогенных влияний на развитие ГПЭ, большое значение имеют исследования рецепторного статуса эндометрия [4]. При изучении роли рецепторов эндометрия к гормонам яичников авторами установлено, что в эндометрии здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола достоверно ниже, чем среди пациенток с железисто-кистозной гиперплазией. В то же время, количество рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании ГПЭ уменьшается [12]. По данным других источников, у женщин с атипической гиперплазией установлен наиболее высокий уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия, наиболее низкий – при полипах эндометрия [18].

Наряду с изучением рецепторного аппарата эндометрия, среди женщин с ГПЭ, на современном этапе активно изучается роль нарушений гормонального статуса в организме в це-



лом, а также местных изменений тканевого обмена органа – мишени. Установлено, что в регуляцию процессов клеточной пролиферации вовлечены не только эстрогены, но и биологические амины (норадреналин, мелатонин, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, гастрин), хориогонин и другие пептиды, вырабатываемые клетками, диффузной эндокринной системы – APUD-системы (Amino Prekursor Uptake and Dekarboxylation) [17]. При этом доказано, что в неизменной и атрофичной слизистой тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях, в то время, как при диффузной гиперплазии и аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [27].

Существенная роль в развитии ГПЭ принадлежит биологическим процессам, которые обуславливают переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон-независимую пролиферацию, индуцируемую полипептидными ростовыми факторами, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса [14, 3, 10].

В публикациях последних лет все больше появляется данных об участии некоторых факторов роста в механизмах формирования ГПЭ. Установлено, что они являются основными переносчиками митогенного сигнала и способны стимулировать деление и дифференцировку клеток эндометрия. Вместе с тем, продукция ростовых факторов стимулируется эстрогенами, и, в тоже время, факторы роста способны имитировать многие эффекты стероидных гормонов [29, 7].

Биологическую значимость для нормального функционирования эндометрия, а также для развития патологических процессов имеют следующие ростовые факторы: эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста и инсулиноподобный фактор роста, [30, 33].

Установлено, что эпидермальный фактор роста (*EGF*-epidermal growth factor), связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию [21]. Известно, что средний уровень содержания *EGF* в плазме крови у женщин без ГПЭ в три раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия [32]. Трансформирующий фактор роста (*TGFβ*-transforming growth factor beta), как важный медиатор тканевой репарации, в ходе которой он выполняет функции мощного хемоаттрактанта для моноцитов, а также индуктора фиброза и ангиогенеза.

Особого внимания заслуживает инсулиноподобный фактор роста (*IGF*-insulin-like growth factor), который считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы [37].

Доказано, что развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе инсулиноподобных факторов роста, проявляющимся повышенным содержанием *IGF-I* (рецептора 1 типа) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами, носящими наиболее неблагоприятный характер у больных без метаболического синдрома. Кроме того, существуют данные, что между стимуляцией экспрессии *IGF* и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. *IGF* действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [5].

Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза ГПЭ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза). Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из основных причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [32].

Апоптозом принято считать особую разновидность гибели клеток, регулируемую на генно-молекулярном уровне, позволяющую сохранить генетически запрограммированное постоянство числа клеток для каждой ткани (органа) на протяжении жизни человека. Путем апоптоза удаляются только атипичные, постаревшие, больные, зараженные вирусом клетки. Апоптоз – гибель клетки «изнутри» [25]. Сигнал на запуск апоптоза может прийти как снаружи клетки, так и из генома, но в обоих случаях собственно механизм гибели клетки осуществляется определенными ферментами – каспазами, синтезированными самой клеткой.

Основными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы *CD95* (cluster of differentiation 95) и *TNFR1* (рецептор фактора некроза опухоли первого типа) и дополнительный-*DR3* (рецептор смерти 3). Лигандами (молекулами, специфически взаимодействующими с рецепторами *CD95* и *TNFR1* и *DR3*), являются соответственно *Fas*, *TNF* и *APO3L* которые представляют собой мембранассоциированные белки и относятся к семейству *TNF* (tumor necrosis factor) (рис.).

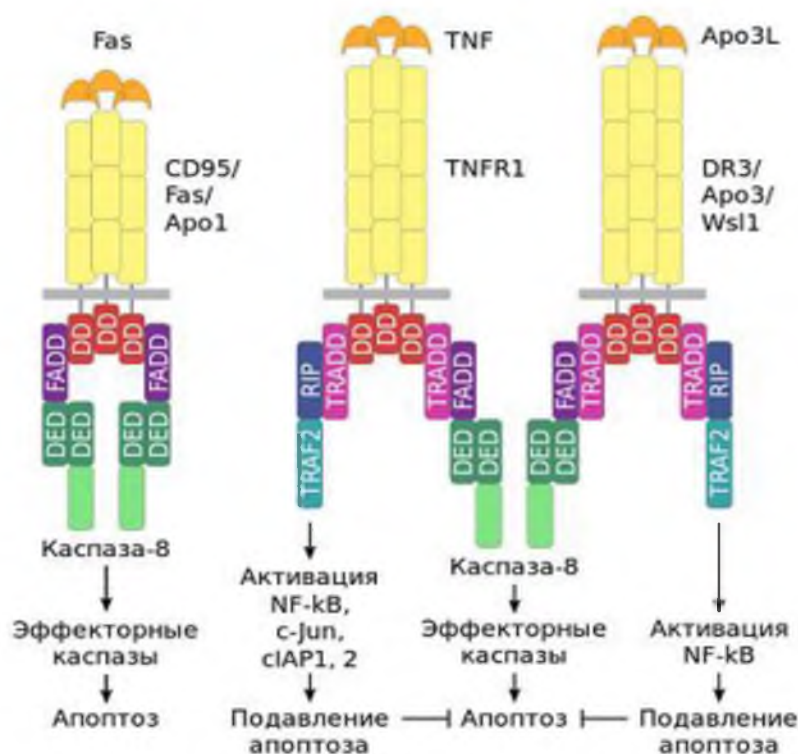


Рис. Регуляция апоптоза [39]

Fas-рецепторы (*Fas-R*) присутствуют на множестве клеток, в то время как *Fas*-лиганд, в основном, расположен на Т-лимфоцитах. Основная функция *Fas*-регулируемого пути развития гибели клетки заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. При связывании *Fas* и *Fas-R* происходит тримеризация рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти. Это приводит к активации цитоплазматического белка *FADD* (*Fas*-associated death domain), который в последующем активизирует каскад каспаз, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки.

В свою очередь, *TNF* представляет собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После его связывания с *TNFR1* происходит практически тоже самое, что и при связывании *Fas-R* и *Fas-L*, с той лишь разницей, что активизируется белок *TRADD* (*TNF* receptor-associated death domain). При этом как для рецепторов *TNFR1*, так и для *DR3*, адаптером является один и тот же тип белка. Это приводит к усилению продукции ядерного фактора транскрипции (*NF-kB*-nuclear factor-карраВ). *NF-kB* опосредует воспалительный и иммунный ответ, реакцию на вирусные инфекции, деление клеток и регуляцию апоптоза. Он может служить как анти-, так и как проапоптотический сигнал. Активация *NF-kB* обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления [34].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов апоптоза между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Так, Atasoy P. с соавт. выявили наиболее высокий уровень *Fas* в тканях комплексной гиперплазии эндометрия и аденокарциномы по сравнению с тканями простой гиперплазии эндометрия и нормальным эндометрием. В работе Коваленко Е.П. с соавторами [13] установлено, что формирование гиперплазий эндометрия сопровождается локальной активацией *TNFα*, причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой гиперплазии к комплексной и достигает максимального уровня у пациенток с комплексной атипической гиперплазией.

Помимо регуляции апоптоза, цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах стимулирующих пролиферацию клеток эндометрия, их дифференцировку и функциональную активацию [35]. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а в последующем – репарации поврежденной структуры тканей. Усиление продукции провоспалительных цитокинов, является необходимой в начальных фазах воспали-



ния, однако, она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический [17].

Наряду с изучением традиционных иммунных цитокинов (факторов некроза опухолей, интерлейкинов и интерферонов) в литературе описана роль хемокинов в физиологии женской репродуктивной системы. Они оказывают влияние на процессы ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток в эндометрии [29]. Однако в литературе имеются немногочисленные данные о роли хемокинов и их рецепторов в патогенезе и клиническом течении ГПЭ.

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза ГПЭ позволяет заключить, что, во-первых, в основе развития заболевания лежат сложные многоэтапные, воспалительные и обменные механизмы. Во-вторых, одним из ключевых звеньев реализации каскада этих механизмов, являются процессы взаимодействия цитокинов и их рецепторов.

Изучению генетических факторов, обуславливающих развитие гиперпластических процессов эндометрия, посвящено значительное количество работ, отечественных [20, 26, 9, 3, 8, 17, 24, 32, 22, 19, 11] авторов.

В последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в предрасположенность к ряду заболеваний. В отношении гиперпластических процессов эндометрия идентифицировано несколько генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития заболевания.

Так, в работе Мустафаевой А.С. [19], посвященной оптимизации тактики ведения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, установлены «неблагоприятные» генотипы (A/A и P/A) гена онкосупрессора *P53*, достоверно чаще встречающиеся у пациенток с ГПЭ, чем в группе контроля.

Достаточно много работ посвящено изучению клинического значения полиморфизма гена *GP1IIa* (гликопротеин *IIla*) при гиперпластических процессах матки [26, 19]. Ген *GP1IIa* определяет синтез *b3* интегриновых рецепторов, играющих важную роль в реализации матрикс-клеточных взаимодействий при межклеточных контактах.

В работе Степановой Н.Р. [26] представлены результаты изучения роли полиморфных вариантов гена *GP1IIa* в патогенезе гиперпластических процессов матки у женщин коренного населения Якутии. Автором установлено, что наличие аллеля *PLAII* гена *GP1IIa* у коренных жительниц Якутии является генетическим предиктором развития аденомиоза и сочетанной гиперпластической патологии. Гомозиготный по аллелю *PLAI* генотип гена *GP1IIa* является фактором риска по развитию миомы матки и гиперплазии эндометрия. А носительство аллеля *PLAII* гена *GP1IIa* в 3 раза (45%) увеличивает риск развития аденомиоза; в 2 раза (30%) – риск развития миомы в сочетании с аденомиозом и в 2,5 (34,8%) раза – вероятность развития миомы в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия.

Изучение генетических детерминант среди здоровых и больных раком эндометрия женщин Кемеровской области выполнено в работе Иленко Е.В [9]. Автором проведено исследование частот встречаемости аллельных и генотипических вариантов генов, кодирующих ферменты синтеза и катаболизма эстрогенов цитохромов *P450* (*CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP19*) и сульфотрансферазы *1A1* (*SULT1A1*). Показано, что женщины с диким аллелем *C* и генотипом *C/C* гена *CYP1A2* имеют повышенный риск развития рака эндометрия. Кроме того, установлено, что для женщин, страдающих ожирением, дикий аллель *T* и генотип *T/T* гена *CYP1A1*, а также для женщин без ожирения мутантный аллель *A* и генотипы *GA* и *AA* являются факторами риска развития рака эндометрия.

При изучении идентичных полиморфизмов в отношении гиперплазии эндометрия среди женщин перименопаузального периода установлено, что эти пациентки при наличии дикого аллеля *C* гена *CYP1A2* и/или гетерозиготного генотипа *GA* гена *SULT1A1* имеют повышенный риск развития гиперпластических процессов эндометрия [31].

Генетическое исследование цитокинов применительно к миоме матки, сочетающейся с ГПЭ проведено Алтуховой О.Б. с соавторами [2]. В ее исследование были включены гены (*TNFA*-фактора некроза опухоли α , *Lta*-лимфотоксин α , *TNFR1* – рецептора фактора некроза опухоли 1 типа, *TNFR2* – рецептора фактора некроза опухоли 2 типа), имеющие отношение к процессам воспаления и пролиферации. Установлено что у пациенток с миомой матки, сочетающейся с ГПЭ наблюдается наибольшая распространенность генетических маркеров – *308 A* и *-308 AA TNFA* по сравнению с группой контроля. В работе Коневова О.А. [15] установлено, что распространенность аллеля *-308 A TNFA* у женщин с генитальным эндометриозом, сочетающимся с гиперплазией эндометрия, в 1,9 раза больше по сравнению с популяционным контролем.

В исследовании роли изменения генной активности матриксной металлопротеиназы 1-го типа (*MMP-1*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), приводящие прямо или косвенно к модификации межклеточного матрикса, нарушению обмена эстрогенов и к патологиче-



ской пролиферации, Кипич Н.В. [11], установлено, что у пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в 92% случаев выявлено наличие гипоактивного аллеля *T* гена *MTHFR*, который может рассматриваться как маркер рецидивирующего течения заболевания. Автором установлено, что достоверное повышение частоты генотипа *2G/2G* гена *MMP-1* при ГПЭ свидетельствует о патогенетической значимости активности генов коллагеназ, как одного из факторов, приводящих к гиперплазии эндометрия и метроррагиям.

Таким образом, можно резюмировать, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия важную роль играют молекулярно-генетические механизмы, которые участвуют в процессах, обуславливающих переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон-независимую пролиферацию, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса. Ключевыми звеньями реализации каскада данных механизмов являются процессы взаимодействия широкого спектра цитокинов на местном уровне. В связи с этим, изучение аллельных вариантов генов цитокинов имеет особую актуальность, поскольку дает возможность расширить представления о механизмах функционирования эндометрия и направлено на решение проблемы ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (№ 511/2014).

Литература

1. Акушерство: учебник для студентов медицинских вузов / Г.М. Савельева и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-86 с.
2. Алтухова, О. Б. Чурносоев М. И. Распределение молекулярно-генетических маркеров при миоме матки // Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». 2010. -№ 16 (87), вып.11 – С. 33-37.
3. Ахметова Е.С. Воспалительные цитокины при диспластических процессах эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А.Витковский // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя».- Москва, 2007 г. – С. 328-329.
4. Бессмертная В. С. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. 2007. – № 2. – С. 48 – 52.
5. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Роль инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в патогенезе и прогнозе рака эндометрия // Российский онкологический журнал, №3. – 2009. – С.46–50.
6. Давыдов А.И. Атипичная гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификации, диагностики и лечения / А.И. Давыдов, О.В. Крыжановская // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2009. – Т. 8, №3 -С.93-96.
7. Дубровина С.О. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С.О. Дубровина, Н.Н. Скачков, Ю.Д. Берлим и др. // Росс, вестн. акушера-гинеколога. 2008. – №3. – С.41-44.
8. Задонская Ю.Н., Сухих Г.Т., Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Литвинова Н.А., Никитина Л.А. Молекулярно-биологическое исследование неоангиогенеза и тканевого ремоделирования в гиперплазированной эндометрии женщин пременопаузального возраста // IV Всероссийский научный Форум «Мать и дитя»: Тезисы докладов. – М., 2008. – С. 359.
9. Иленко Е.В. Рак эндометрия у женщин Кемеровской области: факторы риска, возможности прогнозирования / Е.В. Иленко // Проблемы медицины и биологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. – Кемерово, 2007. – С.73.
10. Ищенко А.И. Доброкачественные заболевания матки: социальные аспекты проблемы / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Станоевич // Врач. 2008. -№8. – С. 14-16.
11. Кипич Н.В., Кулагина Н.В., Семенова Е.Д., Чухловин А.Б., Сысоев К.А., Тоголян А.А. Особенности экспрессии некоторых СС- И СХС-хемокинов и их рецепторов у больных гиперплазией эндометрия // Российский иммунологический журнал, 2012, том 6 (14), №2 (1) – С. 74-75.
12. Клиническая гинекология: Избранные лекции // Под. ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – С.315-324.
13. Коваленко Е.П., Татарчук Т.Ф., Кубышкин А.В. Т.Г. Филоненко Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов // Здоровье женщины.-2011.-№7(68).-С.142-146.
14. Коган Е.А. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е.А. Коган, И.В. Станоевич, Е.А. Кудрина, А.И. Ищенко // Арх. патологии. 2007. – №6. – С.21-24.
15. Конева О.А. О генетическом полиморфизме рецептора TNF 1 типа у женщин с бесплодием при генитальном эндометриозе / О.А. Конева // Вестник РГМУ. – 2010. – №2. – С. 266.
16. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 68-77.



17. Лысенко О.В. Использование цитокинов в клинической практике / О.В. Лысенко // Рецензируемый научно-практический медицинский журнал «ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА». – Витебск, 2008 г. – С. 54-65.
18. Макаров И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И.О. Макаров, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Гинекология. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 17-19.
19. Мустафаева А.С. Роль гена онкосупрессора *P53* в развитии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Научно-практический журнал «Медицинская генетика». – Казань, 2010. С. 77-78.
20. Ордиянц, И. М. Генетические аспекты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии / И. М. Ордиянц, Н. Р. Степанова // Актуальные вопросы онкогинекологии : сб. науч. тр. межрегион. науч.-практ. конф. – Якутск, 2007. – С. 36-39.
21. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с. : ил.
22. Пущкарев В.А., Кулавский В.А., Викторова Т.В., Исхакова Г.М., Кулавский Е.В. Генетические аспекты рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. – №1-2. – С. 72-75.
23. Руководство к практическим занятиям по акушерству / Радзинский В. Е. – Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 г. – 23 с.
24. Серегина П.Е. Клиническое значение аллельного распределения гена интегрин *GP-III* при гиперпластических процессах эндометрия // Автореф. ДИСС.К.М.Н. – Москва, 2009. 24 с.
25. Сидорова И.С., Леваков С.А. Современный взгляд на патогенез миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 30-33.
26. Степанова, Н. Р. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии : автореф. дис. канд. мед. наук / Н. Р. Степанова. – М., 2007. – 18 с.
27. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки, – Москва, 2011.-243.
28. Ткаченко Л.В. Клиническая эффективность использования эндоскопических технологий в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова //Мать и дитя: Матер. X Всерос. форума. – М., 2009. –С. 416-417.
29. Ткаченко Л.В., Свиридова Н. И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов в перименопаузе // Вестн. ВолгГМУ. – 2007. – № 4 (24). – С. 3-7.
30. Фролова И.И. Факторы роста и патология эндометрия / И.И. Фролова // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007. – Т. 6, №5 – С.54-58.
31. Харенкова Е.Л., Аргымук Н.В., Иленк Е.В. и др. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – №2.
32. Чернуха Г. Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы/ Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2009. – N 4. – С. 11-16.
33. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Федотова А.С. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия // Гинекология.- 2012.-Т.14.-№1.-С.17-20.
34. Brignall M.S. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. Altern Med Rev 2008; 6: 6: 580–589.
35. Groothuis P.G. Vascular development in endometriosis / P.G. Groothuis, A.W. Nap, E. Winterhager, R. Grummer // Angiogenesis. 2007. – Vol. 8. – P. 147156.
36. Laschke M.W. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis / M.W. Laschke, M.D. Menger // Hum Reprod Update. 2007. – Vol. 13. – P. 331-342.
37. Laursen K.S., Kjaer-Sorensen K., Andersen M.H. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5 // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 10. P. 1243–1247.
38. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia // Int. J.Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol. 26. – P. 103–114.
39. <http://humbio.ru>.

MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF THE ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

N.A. DEMAKOVA
O.B. ALTUNOVA
S.P. PACHOMOV
V.S. ORLOVA

Belgorod National Research University

e-mail: demakova05@gmail.com

In the article the modern understanding of the etiopathogenesis of endometrial hyperplastic processes were systematized. It is shown the molecular and genetic mechanisms of endometrial hyperplasia. The data on the role of cytokines in the formation of this pathology were analyzed.

Keywords: endometrial hyperplasia, apoptosis, proliferation, cytokines, genetic polymorphism.