



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

8 (58) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕЖКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х.ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ШЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (58)

2023

август

Received: 20.07.2023, Accepted: 05.08.2023, Published: 10.08.2023.

УДК 618.145+ 616-071.1+ 616-08-039.71

**РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У
ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА (Обзор литературы)**

Хасанова Махфуза Туйкуловна <https://orcid.org/0009-0000-8673-8361>
Хамдамова Мухайё Тухтасиновна <https://orcid.org/0000-0003-3128-6120>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Резюме**

В статье представлены современные данные литературы, касающиеся различных аспектов проблемы гиперпластических процессов эндометрия у женщин постменопаузального периода. Приведены результаты исследований по факторам риска, диагностике гиперплазии эндометрия, включая применение иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, апоптоз, иммуногистохимия, молекулярно-генетические механизмы, гиперэстрогения

**VARIOUS MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA
IN POSTMENOPAUSAL WOMEN (Literature review)**

Khasanova M.T. <https://orcid.org/0009-0000-8673-8361>
Khamdamova M.T. <https://orcid.org/0000-0003-3128-6120>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Resume**

The article presents current literature data concerning various aspects of the problem of endometrial hyperplastic processes in postmenopausal women. The results of studies on risk factors, diagnosis of endometrial hyperplasia, including the use of immunohistochemical and molecular genetic research methods are presented.

Keywords: endometrial hyperplasia, apoptosis, immunohistochemistry, molecular genetic mechanisms, hyperestrogenism

**POSTMENOPAUZADAGI AYOLLARDA ENDOMETRIY GIPERPLAZIYASI
PATOGENEZINING TURLI XIL MEXANIZMLARI (Adabiyotlar sharhi)**

Khasanova M.T. <https://orcid.org/0009-0000-8673-8361>
Khamdamova M.T. <https://orcid.org/0000-0003-3128-6120>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ **Rezyume**

Maqolada postmenopozadagi ayollarda endometriyning giperplastik jarayonlari muammosining turli jihatlariga oid zamonaviy adabiyot ma'lumotlari keltirilgan. Xavf omillari, endometriy giperplaziyasi diagnostikasi, shu jumladan immunogistokimyoviy va molekulyar genetik tadqiqot usullarini qo'llash bo'yicha tadqiqotlar natijalari keltirilgan.

Kalit so'zlar: Endometriy giperplaziyasi, apoptoz, immunogistokimyo, molekulyar genetik mexanizmlar, giperestrogeniya

Актуальность

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одними из наиболее частых гинекологических заболеваний, приводят к потере репродуктивной функции и снижению качества жизни женщин, являются основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) в постменопаузальном возрасте представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

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].

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 [18].

Одним из определяющих факторов нормального функционирования эндометрия являются эпителиально-стромальные взаимоотношения в слизистой оболочке матки. От них зависит метаболизм и иннервация эндометрия, его способность к физиологической репарации в форме реституции, образование рецепторного аппарата эпителия желез [10].

Риск развития ГЭ, а также и рака эндометрия связан как с экзогенным влиянием экзогенных эстрогенов, так и с эндогенной гиперэстрогенией. Эстрогены стимулируют деление клеток, увеличивая количество пролиферирующих клеток, то есть эстрогены стимулируют уже запущенные стадии канцерогенеза [11]. Фактором риска пролиферативных изменений эндометрия также является СПКЯ, при котором отмечают хроническую ановуляцию, гиперандрогению, сочетающуюся с инсулинрезистентностью и гиперинсулинемией. Инсулин влияет на стероидогенез в яичниках, стимулируя в них продукцию андрогенов и эстрадиола, а также приводит к увеличению в крови свободных фракций половых стероидов, снижая уровень связывающего их белка. Значение андрогенов в развитии пролиферативных изменений слизистой оболочки матки обсуждают в связи с повышением их концентрации при ГЭ [12]. 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 [14,13,10].

Известно, что тиреоидные гормоны модулируют действие эстрогенов на клеточном уровне. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся дисбалансом секреции этих гормонов, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормонзависимых структур и формированию ГЭ [14].

В патогенезе ГЭ значительную роль отводят нарушениям гормональной рецепции ткани эндометрия. Установлено, что чувствительность слизистой оболочки матки к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы. Свободные фракции половых стероидов путем диффузии поступают в гормончувствительную клетку, где взаимодействуют со специфическими лигандсвязывающими доменами рецепторов. Рецептор, активированный лигандом (эстрадиолом, прогестероном), взаимодействует со специфическими участками ДНК в промоторной зоне генов, ответственных за гормональный ответ, что приводит к продукции РНК. Таким образом, гормон модулирует функциональную активность клетки [12].

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». 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.

Достаточно много работ посвящено изучению клинического значения полиморфизма гена *GP13a* (гликопротеин *IIIa*) при гиперпластических процессах матки [26, 19]. Ген *GP13a* определяет синтез *b3* интегриновых рецепторов, играющих важную роль в реализации матрикс-клеточных взаимодействий при межклеточных контактах.

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.

В поиске диагностических критериев развития рака эндометрия, обращает на себя внимание изучение роли онкомаркера эзрина – белка, который принадлежит к семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, эпителиальными и стромальными клетками и является маркером развития опухоли, инвазии и метастазирования [20]. В некоторых работах ряд авторов отмечают, что при иммуногистохимическом исследовании эзрин обнаруживается в мембране метастатических раковых клеток, хотя эзрин в основном распределяется в цитоплазме большинства раковых клеток и в некоторых клетках эндометриальной гиперплазии [21]. Эзрин специфически выражен в аденокарциноме и в случаях ГЭ. Экспрессия эзрина значительно выше при атипичной гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием, простой и комплексной гиперплазией. Кроме того, экспрессия эзрина в метастатических поражениях по данным ряда исследований выше по сравнению с первичным опухолевым поражением эндометрия [21].

Одним из маркеров диагностики опухолевого процесса является Е-кадгерин (эпителиальный кадгерин; кадгерин-1, 1-го типа; CDH1, CD324) – мембранный белок, гликопротеин из семейства кадгеринов, продукт гена CDH1. Е-кадгерин вместе с N- и P-кадгеринами относится к 1-му типу кадгеринов, кальций-зависимым белкам клеточной адгезии. Они вовлечены в гомофильные взаимодействия, образуя межклеточные контакты. Е-кадгерин вовлечен в механизмы регуляции межклеточной адгезии, клеточной подвижности и пролиферации эпителиальных клеток, имеет потенциальную супрессорную роль в клеточной инвазивности, является лигандом для интегринового рецептора $\alpha E/\beta 7$. Домен Е-кадгерина STF2 стимулируют неамилоидную деградацию предшественника амилоида- β (APP) и ингибирует образование продуктов C99 и C83 [22]. Поэтому изучение и оценка экспрессии Е-кадгерина при гиперпластических и неопластических процессах эндометрия, а также при нормальном состоянии эндометрия являются актуальным.

В процессе канцерогенеза важную роль играют эпигенетические перестройки: метилирование генов, ацетилирование белков и микро-РНК (miRNA). Во многих исследованиях отмечено участие аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста, таких как CDH1, P21, WAF1 и особенно CD44 в развитии ГЭ [18]. CD44 принадлежит к семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, эпителиальными и стромальными клетками, и является рецептором гиалуроновой кислоты [18, 19]. Отсутствие экспрессии в результате метилирования гена CD44 часто обнаруживается в различных типах злокачественных опухолей на самых ранних стадиях канцерогенеза. Гиперметилирование CD44 выявлено при локализованном и метастатическом раке предстательной железы, независимо от стадии и степени дифференцировки, а также при раке молочной железы, нейроblastоме и различных вариантах лимфом. Отсутствие метилирования CDH1 в том числе в случаях атипичной ГЭ, а также связи между снижением экспрессии Е-кадгерина и развитием инвазивных форм аденокарциномы эндометрия описаны в литературе [23, 24].

Немаловажное участие в опухолевом процессе принимает miRNA, относящиеся к посттранскрипционным ингибиторам регуляции экспрессии генов, которые непосредственно связываются с комплементарными miRNA и являются ключевыми факторами, определяющими

прогрессирование рака [25]. В некоторых исследованиях показана роль miRNA-503 генов опухолевых супрессоров в развитии эндометриальной аденокарциномы. Уровень экспрессии miRNA-503 снижен при сложной атипической ГЭ и аденокарциноме по сравнению с нормальным эндометрием. Относительно высокий уровень miRNA-503 в тканях рака эндометрия указывает на более длительное время выживания пациентов с аденокарциномой. miRNA-503 играет роль опухолевого супрессора, направляя клеточное кодирование цикл-связанного онкогена – циклина D1 (CCND1). Неправильная супрессия miRNA-503 приводит к увеличению уровня CCND1, который может способствовать развитию канцерогенеза и прогрессированию аденокарциномы [26].

Заключение

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. Дальнейшее исследование маркеров опухолевого процесса, таких как ген супрессора PTEN, молекулы клеточной адгезии – эзрин, Е-катгерин, β-катенин, гепатоцитарный фактор роста, маркер пролиферации Ki-67 важно для понимания механизмов патогенеза и прогнозирования развития гиперпластических и неопластических процессов, а также раковых заболеваний эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Afify A.M., Craig S., Paulino A.F., Stem R. Expression of hyaluronic acid and its receptors, CD44s and CD44v6, in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Ann. Diagn. Pathol.* 2015;9(6):312-318.
2. Atasoy P., Bozdogan O., Erekul S., Bozdogan N., Bayram M. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Gynecol.Oncol.* 2013;91(2):309-17.
3. Fabjam G., Kucera E. et all. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer. // *Cancer Lett.* 2012;175(2):205-211.
4. Feng Y.Z., Shiozawa T., Miyamoto T., Kashima H., Kurai M. et all. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression. // *Clin. Cancer Res.* 2015 Sep;11(17):6133-6138.
5. Hong S.C., Song J.Y., Lee J.K., Lee N.W., Kim S.H., Yeom B.W., Lee K.W. Significance of CD44v6 expression in gynecologic malignancies. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2006;32(4):379-386.
6. Semere L.G., Ko E., Johnson N.R., Vitonis A.F., Phang L.J., Cramer D.W., Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes. // *Obstet. Gynecol.* 2011;118(1):21-28.
7. Кондриков Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации. // *Архив патологии.* 2010;1:60-62.
8. Бантыш Б.Б., Коган Е.А. Эпителиально-стромальные взаимоотношения при гиперпластических процессах эндометрия. В кн.: Пауков В.С., Коган Е.А., ред. Сборник тезисов научно-практической конференции. Москва, 26 апреля 2011 г. /М. 2011;9-11.
9. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б., Васильев Д.А., Ковалевский А.Ю., Максимов С.Я., Чепик О.Ф., Гершфельд Э.Д. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия. // *Вопросы онкологии.* 2003;49(1):55-9.
10. Серегина П.Е. Клиническое значение аллельного распределения гена интегрин *GP-III* при гиперпластических процессах эндометрия // *Автореф. ДИСС.К.М.Н. Москва,* 2009;24.
11. Сидорова И.С., Леваков С.А. Современный взгляд на патогенез миомы матки // *Акушерство и гинекология.* 2006;30-33.
12. Степанова Н.Р. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний матки у коренного населения Якутии: /Автореф. дис. канд. мед. Наук М., 2007;18.

13. Khasanova M.T. (2023). Endometrial hyperplasia: yesterday and today. //Confrencea, 2023;11(11):134-143.
14. 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;416-417.
15. Ткаченко Л.В., Свиридова Н. И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов в перименопаузе // Вестн. ВолгГМУ. 2007;4(24):3-7.
16. Фролова И.И. Факторы роста и патология эндометрия / И.И. Фролова //Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2007;6(5):54-58.
17. Khasanova M.T. (2023). The importance of ultrasound in the diagnosis of endometrial hyperplasia. //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research, 2023;3(3):42-48.
18. Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы /Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. 2009;4:11-16.
19. Khasanova M.T. (2023). Anamnestic risk factors for the development of hyperplastic processes in the endometrium in women of reproductive age. //Confrencea, 2023;3(03):236-241.
20. Khamdamova M. T. Ageechographic characteristics of the uterus and ovaries in women of the first and second period of middle age // Biology and integrative medicine. ISSN 2181-8827 2020;2(42):75-86.
21. Khamdamova M.T. Age and individual variability of the shape and size of the uterus according to morphological and ultrasound studies //Problems of biology and medicine. 2020;1(116):283-286.
22. Khamdamova M.T., Barotova M.M. Innovative methods of treatment of background and precancerous diseases of the cervix //New day in medicine. 2021;1(33):194-199.
23. Khamdamova M.T. Особенности ультразвукового изображения матки и яичников у женщин второго периода среднего возраста применяющие комбинированные оральные контрацептивные средства // New day in medicine. 2020;2(30):258-261.
24. Khamdamova M.T. Возрастная и индивидуальная изменчивость формы и размеров матки по данным морфологического и ультразвукового исследований //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2020;1-2(80-88):49-51.
25. Khamdamova M.T. Ageechographic characteristics of the uterus and ovaries in women of the first and second period of middle age //Biology and integrative medicine. ISSN 2181-8827 2020;2(42)85-86.
26. Khamdamova M.T. Ultrasound assessment of changes in the endometrium of the uterus in women of the first and second period of middle age when using intrauterine and oral contraceptives. //Journal of biomedicine and practice special issue-2 Тошкент 2020. ISSN 2181-9300 doi:10.26739/2181-9300. 2020;79-85.

Поступила 20.07.2023