

УДК 618.14-002.2-007.61-08

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НЕПОЛНОЙ КАРТИНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ФОНЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

ВОЛОЦКАЯ Н. И.^{1*}, ГОЛУБИНСКАЯ Е. П.¹, ЗЯБЛИЦКАЯ Е. Ю.¹, МАКСИМОВА П. Е.^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (г. Симферополь, Республика Крым, Россия)²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (г. Санкт-Петербург, Россия)

Резюме

Цель. Разработать новые лечебные подходы при неполной картине хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия как частого варианта сочетания в клинике двух данных патофизиологических процессов.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись соскобы полости матки пациенток 25–63 лет с признаками гиперпластического процесса эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ) с явлениями аномального маточного кровотечения, полученные в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии. Критерии исключения: интраэпителиальная неоплазия и атипичная гиперплазия эндометрия, онкологические и системные воспалительные процессы, применение гормональной терапии. Для исследований пациенток использованы клинические методы в рамках диагностической работы (анамнез, осмотр, УЗИ) и морфологические методы для верификации диагноза, а также методы иммуногистохимии (ИГХ), световой микроскопии, микро съемки, сканирования гистопрепаратов, морфометрия изображений.

Результаты. В данном исследовании подтверждена гипотеза перспективности ИГХ-диагностики, лежащей в основе патогенетической терапии гиперплазии эндометрия, с использованием нестероидных противовоспалительных

средств. Большой научный теоретический и практический интерес в этих процессах представляют молекулы-регуляторы и маркеры воспалительного инфильтрата, как маркеры патогенетических изменений, и диагностические показатели при иммуноморфологических исследованиях, демонстрирующие изменения клеточных популяций.

Заключение. Разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, совершенствующий диагностику, классификацию подтипов и лечение ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, иммуноморфологическое исследование, алгоритм введения пациенток.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа финансирована государственным заданием FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», по соглашению Минобрнауки России и ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03.2023.

Для цитирования:

Волоцкая Н. И., Голубинская Е. П., Зяблицкая Е. Ю., Максимова П. Е. Алгоритм лечения при неполной картине хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(1): 17-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

*Корреспонденцию адресовать:

Зяблицкая Евгения Юрьевна, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бул. Ленина, д. 5, кор.7, e-mail: evgu79@mail.ru.
© Волоцкая Н. И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS WITH VAGUE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Nadezhda I. Volotskaya^{1*}, Elena P. Golubinskaya¹, Evgenia Yu. Zyablitskaya¹, Polina E. Maksimova^{1,2}

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, (Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation)

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russian Federation)

English ►

Abstract

Aim. To develop new therapeutic approaches for chronic endometritis with vague symptoms, which is frequently diagnosed in patients with endometrial hyperplasia.

Materials and Methods. We collected the material from uterine scrapings in patients (age 25-63 years) with endometrial hyperplasia (diagnosed by ultrasound examination) and abnormal uterine bleeding which occurred during hysteroscopic dilation and curettage. Among the exclusion criteria were intraepithelial neoplasia and atypical endometrial hyperplasia, cancer, systemic inflammation, and hormonal therapy. To verify the diagnosis, we employed immunohistochemistry, digital slide scanning, and morphometry.

Results. This study confirmed the value of immunohistochemical diagnosis underlying the pathogenetic therapy of endometrial hyperplasia using non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inflammatory markers indicating the distribution and quantitative alterations in cell populations had the highest diagnostic value.

Conclusion. We developed a molecularly oriented algorithm for the treatment of patients with endometrial hyperplasia. This algorithm improves existing preventive, diagnostic and therapeutic approaches using immunohistochemical techniques. Such molecular testing can help in making correct therapeutic decisions.

Keywords: endometrial hyperplasia, immunohistochemical study, patient observation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The work was funded by state assignment FZEG-2023-0009 "Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy", under an agreement between the Ministry of Education and Science of Russia and the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky" No. 075-01400-23-00 dated 12/29/22, topic No. 123030700011-4 dated 03/07/2023.

For citation:

Nadezhda I. Volotskaya, Elena P. Golubinskaya, Evgenia YU. Zyablitskaya, Polina E. Maksimova. Treatment of chronic endometritis with vague symptoms in patients with endometrial hyperplasia. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(1): 17-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-1-17-24>

*Corresponding author:

Dr. Evgenia Yu. Zyablitskaya, 5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation, E-mail: evgu79@mail.ru.
© Nadezhda I. Volotskaya, et. al.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является предшественником эндометриоидной аденокарциномы (ЭК), которая представляет собой наиболее распространенное злокачественное новообразование женских половых путей в развитых странах [1, 2]. В исследованиях последних лет актуальны вопросы этиологии и факторов риска, ранней диагностики, гистологической классификации и молекулярных подтипов ГЭ, осо-

бенно в отношении использования ИГХ биомаркеров и роли геномного анализа рисков злокачественного прогрессирования, стратификации групп женщин с риском развития ЭК, определения хирургических и нехирургических способов лечения, вариантов профилактики [3-5].

Наиболее важным фактором риска развития ГЭ является хроническое воздействие эстрогенов и, как фоновое состояние при ожирении, метаболическом синдроме и ряде других сопут-

ствующих заболеваний, сопровождающихся гиперэстрогенемией и провоспалительными системными сдвигами, – хроническое неспецифическое воспаление [6–9]. Исследования показывают, что в развитии простой ГЭ системная и локальная гиперэстрогенемия играет ключевую роль, но в случае начинающейся трансформации клеток роль воспалительных процессов возрастает. Развитие воспалительных изменений при ГЭ можно рассматривать как фактор промоции и прогрессирования патологии, а также атрибутивный фактор риска малигнизации. В исследованиях была установлена роль клеток CD 45(+), неспецифических протеаз и воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в воспалении, связанных с ГЭ. Сложно предположить, что является пусковым фактором, а что следствием в связке «ГЭ → воспаление / воспаление → ГЭ», однако в наших исследованиях мы получили интересные данные о положительном (антигиперпластическом) эффекте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) при ГЭ, верифицированном на тканевом уровне в модельном эксперименте на лабораторных полиэстричных грызунах [10].

Опыт нашей работы показал перспективы ИГХ-диагностики и патогенетической терапии ГЭ у женщин репродуктивного возраста с использованием НПВС. Большой научный теоретический и практический интерес в этих процессах представляют молекулы-регуляторы и маркеры воспалительного инфильтрата – как маркеры патогенетических изменений и диагностические показатели при иммуноморфологических исследованиях, демонстрирующие перестройки клеточных популяций. Таким образом, молекулярное тестирование может помочь в принятии верных тактических решений.

Актуальность поиска как ключевых точек инициации ГЭ, так и доступных методик их выявления для подбора персонализированной патогенетически обоснованной терапии, согласующейся с репродуктивными задачами пациентки, разработки алгоритма тактики ее наблюдения на протяжении длительного времени, инициировали данное исследование. Работа выполнена при анализе гистологического архива биоматериалов женщин, давших согласие на исследование.

Цель исследования

– разработать новые лечебные подходы при неполной картине хронического эндометрита на фоне ГЭ как частого варианта сочетания

в клинике двух данных патофизиологических процессов.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись соскобы полости матки, полученные от пациенток в возрасте от 25 до 63 лет в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (n=50).

Критерии включения: аномальное маточное кровотечение при регулярном менструальном цикле либо в климактерическом периоде; УЗИ-признаки гиперпластического процесса в эндометрии (толщина эндометрия не менее 5–7 мм в 1 фазу менструального цикла (5–7-й день) в репродуктивном возрасте пациенток, не менее 3–4 мм – в постменопаузе; информированное согласие пациентки.

Критерии исключения: интраэпителиальная неоплазия эндометрия (ЭИН) /атипическая гиперплазия эндометрия, онкологические процессы любой локализации, в том числе органов женской половой системы; применение гормональной терапии, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, тамоксифена, внутриматочных средств; отказ об участии в исследовании; данные об инфекционной патологии половых путей (острой либо хронической); клинические проявления системных аутоиммунных заболеваний; невозможность соблюдения протокола исследования.

Проводка и заливка выполнены по стандартному протоколу в гистопротекторе Logos Millestone (Италия). Готовили срезы 4 мкм толщиной на автоматизированном микротоме Leica RM 2255 (Австрия). На стеклах X-TRA M/Slides Leica (Австрия) ставили ИГХ-реакцию по протоколу, установленному в иммуностестейнере Bond-Max (Австрия). Исследовали препараты, используя микроскоп Leica DM2000 (Австралия) и сканер AperioCS2 (Германия). Использовали антитела фирмы Leica (Германия).

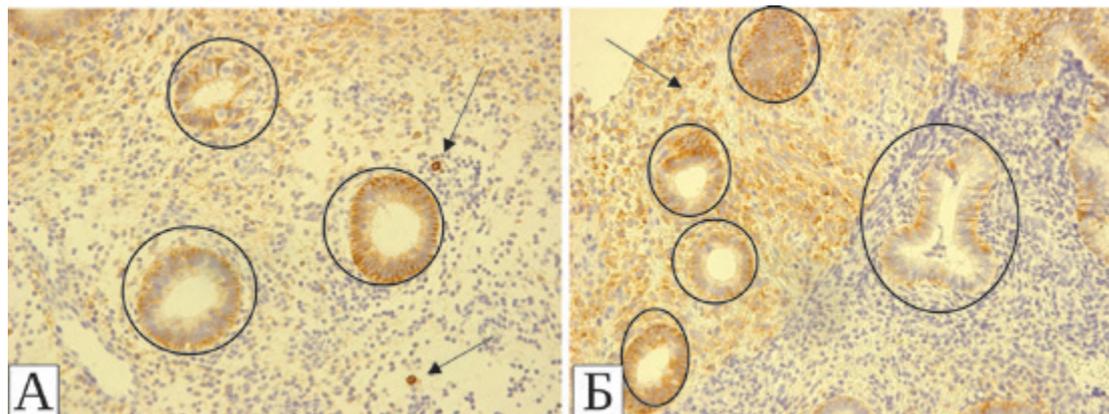
Для подтверждения гипотезы роли воспаления в патогенезе ГЭ нами было проведено ИГХ исследование, направленное на:

1) подтверждение/исключение хронического эндометрита – ИГХ реакция с маркером плазматических CD138;

2) оценку локального клеточного и гуморального иммунитета в эндометрии – ИГХ с маркерами CD4 – Т-лимфоциты хелперы, CD8 – цитотоксические лимфоциты, CD56 – NK-клетки, CD20 – В-лимфоциты;

Рисунок 1.

Соскоб полости матки. ИГХ. Ув. ×200. А – CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия. Позитивная мембранная реакция в плазмацитах стромы эндометрия (стрелка) и эпителии желез (внутренний позитивный контроль, круг). Б – CD138- неатипическая железистая гиперплазия эндометрия. Позитивная цитоплазматическая реакция в клетках фибробластического ряда стромы (стрелка) и эпителии желез (внутренний позитивный контроль, круг).

**Figure 1.**

Immunohistochemical examination of the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage. A: CD138+ non-atypical glandular endometrial hyperplasia. Positive membrane reaction in stromal plasma cells (arrow) and glandular epithelium (internal positive control, circle). B: CD138- non-atypical glandular endometrial hyperplasia. Positive cytoplasmic reaction in stromal fibroblasts (arrow) and glandular epithelium (internal positive control, circle). ×200 magnification.

3) оценку рецепторного статуса эндометрия с Estrogen и Progesteron ER и PR для уточнения степени функциональной активности.

При подсчете числовых параметров экспрессии вычисляли среднюю величину и ошибку средней, достоверность различий оценена критерием Стьюдента после проверки выборки на нормальность, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты иммуноморфологического исследования представлены в **таблице 1**. Проведением морфологического и ИГХ исследования с маркером CD138 в объеме нашей выборки было установлено наличие ИГХ верифицированного хронического эндометрита как фонового процесса неатипической железистой гиперплазии в 38% случаев, что позволило систематизировать выборку наших пациенток на две принципиальные группы: CD138+ неатипическая железистая гиперплазия эндометрия ($n=19$) и CD138- неатипическая железистая гиперплазия эндометрия ($n=31$), что проиллюстрировано на **рисунке 1**.

При этом 62 % соскобов полости матки как гистологически, так и иммуногистохимически характеризуются отсутствием признаков пролонгированного воспалительного процесса и структурного ремоделирования стромы в виде участков фиброза. Однако следует отметить, что одной из особенностей ИГХ реакций с маркером CD138 является наличие очагов цитоплазматической экспрессии в клетках фибробластического ряда. В нашем исследовании в материале соскобов полости матки пациенток с неатипической железистой гиперплазией как с фоновым хроническим эндометритом, так и без него определяли наличие участков, как правило, с полиповидной морфологией, сопровождавшейся интенсификацией данно-

го типа реакции. Среди CD138+ пациенток, на основании гетерогенности ИГХ-реакции с маркерами CD4, CD8 нами выделены две подгруппы: первая CD138+ CD4high ($n = 10$) и вторая CD138+ CD8high ($n = 9$). Мы предполагаем в первой подгруппе преобладание Т-хелперного звена иммунитета в активации воспаления (вероятно, инфекционной природы), а во второй – Т-цитотоксического звена, вероятно, преимущественно аутоиммунного генеза (**рисунк 2**).

Показатели адаптивного иммунитета в материале соскоба полости матки пациенток с CD138+ неатипической железистой гиперплазией также продемонстрировали гетерогенность и статистическую значимость как между пациентками внутри этой группы, так и по отношению к показателям CD138- неатипической железистой гиперплазии эндометрия. Соотношение CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс свидетельствует о количественном паритете данных клеточных популяций и соответственно о готовности локального иммунитета к адаптивной иммунной реакции в зависимости от инициирующего травматического воздействия.

Показатели количества В-лимфоцитов и CD56+ NK-клеток находятся в пределах статистической нормы для эндометрия и демонстрируют позитивную мембранную реакцию в CD20+ клетках, расположенных ближе к нижним отделам функционального слоя и с преимущественной периваскулярной локализацией CD56+ клеток.

На основании такой дифференциации групп пациенток по иммуноморфологическим признакам мы предлагаем алгоритм оптимизации ведения пациенток с ГЭ.

Как правило, манифестацией ГЭ является аномальное маточное кровотечение, которое является поводом обращения пациентки к ги-

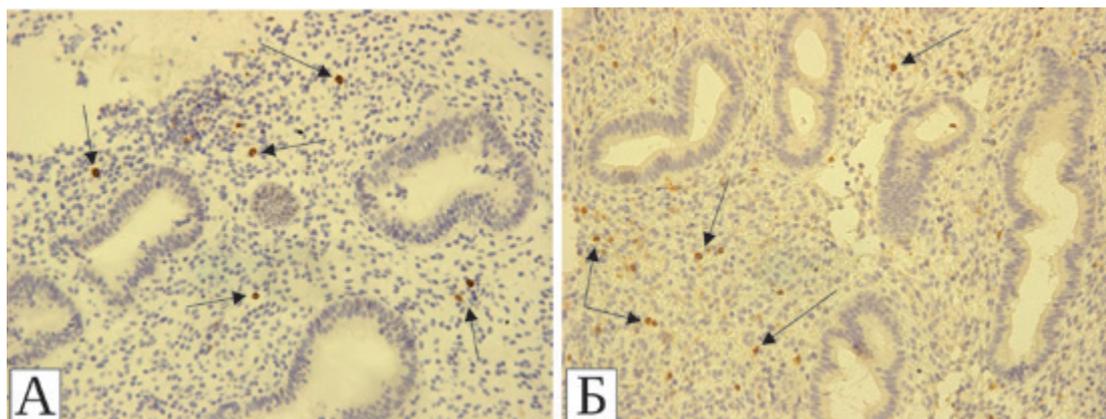


Рисунок 2. Соскоб полости матки. ИГХ. Ув. $\times 200$. А – ИГХ реакция с CD4: позитивная мембранная реакция в Т-лимфоцитах хелперах в строме эндометрия (стрелки). Б – ИГХ реакция с CD8: позитивная мембранная реакция в Т-цитотоксических лимфоцитах в строме эндометрия (стрелки).

Figure 2. Immunohistochemical examination of the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage. A: CD4+ cells, positive membrane reaction in T helper cells in the endometrial stroma (arrows). B: CD8+ cells, positive membrane reaction in cytotoxic T lymphocytes in the endometrial stroma (arrows). $\times 200$ magnification.

некологу. Обращение пациентки к врачу первичного звена медицинской помощи сопровождается УЗИ-диагностикой и лечебно-диагностическим фракционным выскабливанием полости матки. С диагностической точки зрения его цель состоит в морфологической верификации диагноза ГЭ, исключения неоплазии и ЭК.

Параллельно не менее важным является обследование на количественное содержание гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа для определения функции ритмичного стероидогенеза овариальной железы, щитовидной железы и передней доли аденогипофиза, поскольку от взаимосвязи гормонов данных желез зависит гормональный регуляторный коктейль и структура органов-мишеней гормонов яичника, к которым относится матка и эндометрий в частности. Скрининг на инфекционные заболевания, передающиеся половым путем, позволяет выявить инфекционный агент хронического воспалительного процесса. Индекс массы тела и оценка углеводного обмена могут иметь вспомогательное значение при диагностике метаболического синдрома, ожирения и инсулинорезистентности любой этиологии.

После гистологической оценки эндометрия по показаниям назначается ИГХ с панелью маркеров для выявления гистофизиологического иммунного и гормонально-рецепторного дисба-

ланса. На основании анализа уровня экспрессии маркеров, полученных при ИГХ молекулярной диагностике, врач делает заключение о патогенетических сдвигах в ее развитии. Это дает направление детализации клинико-анамнестических данных и дополнительных исследований.

В последующем такой алгоритм позволяет подобрать этиотропную (при наличии инфекции), гормональную и патогенетическую (НПВС) терапию для каждой пациентки с учетом ее персонифицированных данных (**рисунок 3**). Эта схема должна быть расширена в случае наследственного риска злокачественных новообразований и ряда других патологических состояний.

Предложенный нами алгоритм создан по запросу клиницистов в процессе длительной совместной работы, он отражает персонифицированный пациент-ориентированный мультидисциплинарный подход, целесообразный с точки зрения современной медицины. И также важно, что он легко реализуем в медицинских учреждениях поликлинического звена, доступен и понятен, а также патогенетически и морфологически обоснован.

Терапия аномального маточного кровотечения, согласно клиническим рекомендациям МЗ «Аномальные маточные кровотечения» (2021 г.), является многоступенчатой, когда в качестве препаратов первой линии, совместно с транексамовой

Таблица 1. Количественные показатели ИГХ экспрессии маркеров клеточного и гуморального иммунитета в соскобах полости матки пациенток с неатипической железистой гиперплазией.

Table 1. Quantitative immunohistochemical expression of cellular and humoral immunity markers in the uterine scrapings obtained by hysteroscopic dilation and curettage from patients with non-atypical glandular hyperplasia.

ИГХ маркер Immunohistochemical indicator	CD138+ CD4high (n = 10), число клеток CD138+ CD4high (n = 10), cell number	CD138+ CD8high (n = 9), число клеток CD138+ CD8high (n = 10), cell number	CD138- (n = 31), число клеток CD138- (n = 31), cell number
CD138	8,21 \pm 0,03#	3,56 \pm 0,01*#	0
CD4	57,34 \pm 3,01#	14,02 \pm 1,01*#	7,11 \pm 0,21
CD8	28,61 \pm 3,51#	35,87 \pm 4,12*#	8,02 \pm 0,59
CD4/CD8	2,00 \pm 0,04#	0,39 \pm 0,01*#	0,89 \pm 0,02
CD20	23,02 \pm 1,01#	59,85 \pm 0,87#	2,31 \pm 0,01
CD56	10,02 \pm 0,78#	42,23 \pm 1,02*#	9,28 \pm 1,11

кислотой, рекомендуется использовать НПВС для снижения объема кровопотери, а в качестве гормонального лечения – внутриматочные контрацептивы, содержащие левоноргестрел; комбинированные оральные контрацептивы; прогестагены в пролонгированном циклическом режиме, при неэффективности этих методик – агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов и хирургическое лечение. Алгоритм сфокусирован больше на

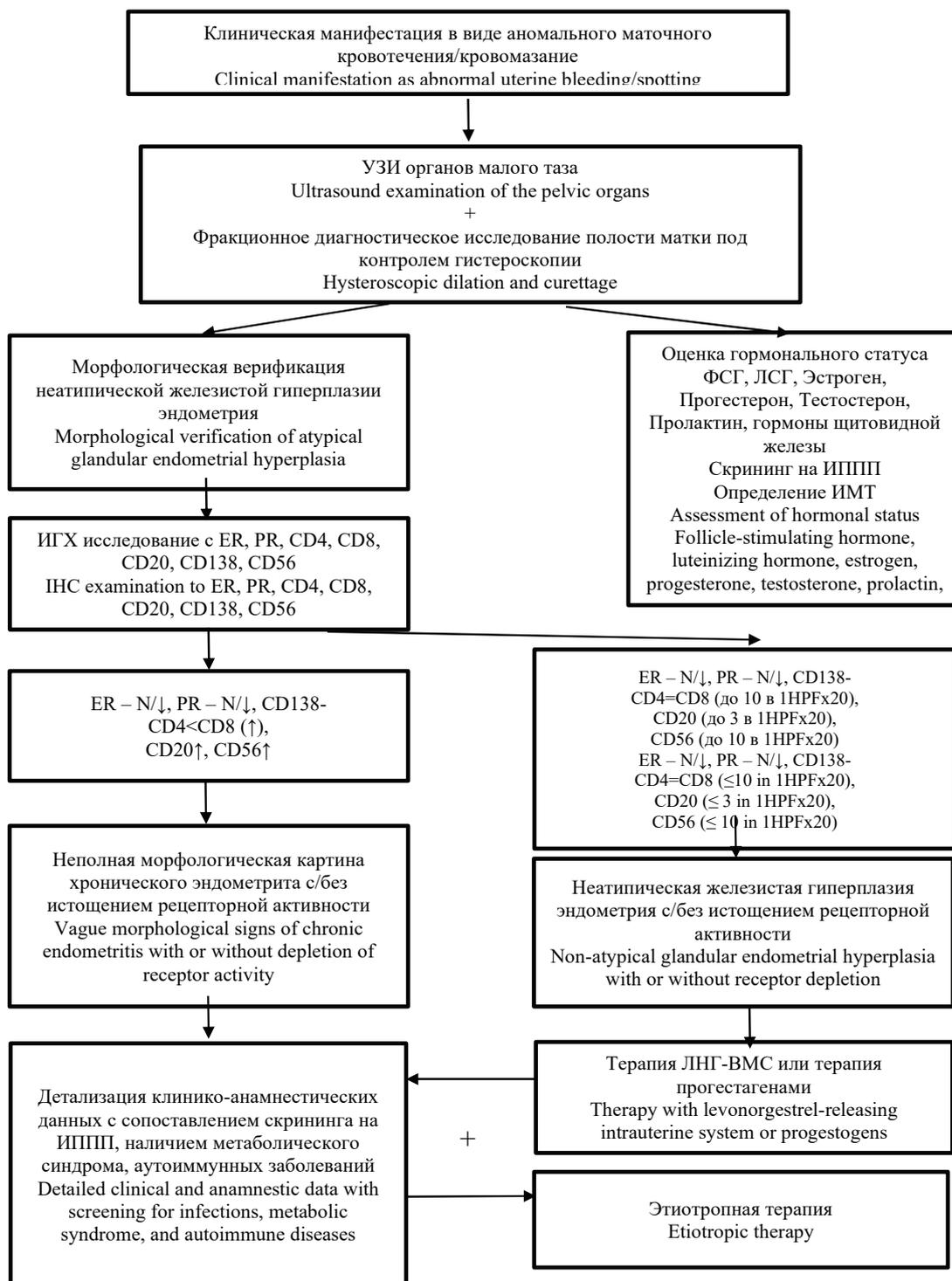
диагностике и не отражает все этапы терапии, однако органично вписывается в требования клинических рекомендаций, не противопоставлен и не противоречит им, но дополняет.

Обсуждение

Развитие воспалительных изменений при ГЭ можно рассматривать как фактор промоции и прогрессирования патологии, а также атрибу-

Рисунок 3. Алгоритм диагностики и лечения неполной морфологической картины хронического эндометрита на фоне неатипичной железистой гиперплазии.

Figure 3. Algorithm for diagnosis and treatment of chronic endometritis with vague symptoms in patients with non-atypical glandular hyperplasia.



тивный фактор риска малигнизации. В исследованиях ранее была установлена роль клеток CD 45(+), неспецифических протеаз и воспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в воспалении, связанных с ГЭ [6, 11].

В данном исследовании показано, что воспаление, как фон для ГЭ, имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе.

Современные исследователи ГЭ отдадут предпочтение методам лечения, сохраняющим фертильность, ориентируются на различные показатели трансформации клеток, наличие сопутствующих заболеваний, фоновых состояний и персонализируют диагностику-лечебную тактику [1–2]. Учитывая истощение рецепторного аппарата в результате пролонгированного воспалительного процесса в эндометрии, рекомендована коррекция медикаментозного лечения [4].

Для персонализации всем пациенткам с клинико-морфологическими признаками гиперпластических процессов, нами рекомендовано:

1) проведение ИГХ исследование с CD138, CD4, CD8, CD20, CD56, ER, PR на материале соскобов полости матки и/или биопсии эндометрия;

2) детализация клинико-анамнестических данных: внутриматочные контрацептивы, аборты, привычное невынашивание, инфекции половых путей, аутоиммунные и вирусные заболевания;

3) исключение патологии яичников (УЗИ, онкомаркеры);

4) скрининг инфекций половых путей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Так, учитывая значимость молекулярных процессов в развитии ГЭ, разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, которые можно использовать в практической медицине для более эффективной работы в диагностике, классификации подтипов и лечении ГЭ. В результате реализации данного алгоритма возможно усовершенствование существующих профилактических, диагностических и лечебных подходов с применением молекулярно-морфологических методов. Важным социально-экономическим аспектом данного исследования является улучшение демографических показателей и снижение затрат на вспомогательные репродуктивные технологии, а также терапию их осложнений.

Заключение

Разработан алгоритм с использованием молекулярных диагностических инструментов или патогенетических терапевтических ресурсов, совершенствующий диагностику, классификацию подтипов и лечение ГЭ.

Литература :

1. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial Hyperplasia. *Obstet. Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
2. Nees L.K., Heublein S., Steinmacher S., Juhasz-Böss I., Brucker S., Tempfer C.B., Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
3. 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. *Hum. Reprod. Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
4. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-571. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009>
5. Chae-Kim J., Garg G., Gavrilova-Jordan L., Blake L.E., Kim T.T., Wu Q., Hayslip C.C. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2021;31(12):1499-1505. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002699>
6. Kubyshev A.V., Aliev L.L., Fomochkina I.I., Kovalenko Y.P., Litvinova S.V., Filonenko T.G., Lomakin N.V., Kubyshev V.A., Karapetian O.V. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm. Res.* 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
7. Alper E.C.D., Coşkun A.D.E., Vural F. Comparison of nonspecific inflammatory markers in endometrial cancer and hyperplasia. *Rev. Assoc. Med. Bras (1992).* 2021;67(7):966-970. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210318>
8. Jareid M., Thalabard J.C., Aarflot M., Bøvelstad H.M., Lund E., Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol. Oncol.* 2018;149(1):127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.006>
9. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Higgins R., Zaino R., Mutter G.L; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
10. Волоцкая Н.И., Макалиш Т.П., Подгорный Г.И., Кальфа М.А., Прасолов Н.С., Кубышкин А.В., Коваленко Е.П., Зяблицкая Е.Ю. Иммунофенотипический профиль эндометрия при экспериментальной гиперплазии. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;3:78–83. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-3-78-83>
11. Gao Y., Li S., Li Q. Uterine epithelial cell proliferation and endometrial hyperplasia: evidence from a mouse model. *Mol. Hum. Reprod.* 2014;20(8):776-786. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau033>

References:

- Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol.* 2022;140(6):1061-1075. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004989>
- Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(2):407-421. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06380-5>
- Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232-254. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw042>
- Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):562-571. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.05.009>
- Chae-Kim J, Garg G, Gavriloja-Jordan L, Blake LE, Kim TT, Wu Q, Hayslip CC. Outcomes of women treated with progestin and metformin for atypical endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(12):1499-1505. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002699>
- Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, Lomakin NV, Kubyshkin VA, Karapetian OV. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-794. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0960-z>
- Alper ECD, Coşkun ADE, Vural F. Comparison of nonspecific inflammatory markers in endometrial cancer and hyperplasia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(7):966-970. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210318>
- Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol.* 2018;149(1):127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.02.006>
- Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL; Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
- Volotskaya NI, Makalish TP, Podgorny GI, Kalfa MA, Prasolov NS, Kubyshkin AV, Kovalenko EP, Zyablitskaya EY. Immunophenotypic endometrium profile in experimental hyperplasia. *Pacific Medical Journal.* 2023;3:78-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-3-78-83>
- Gao Y, Li S, Li Q. Uterine epithelial cell proliferation and endometrial hyperplasia: evidence from a mouse model. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(8):776-786. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau033>

Сведения об авторах

Волоцкая Надежда Игоревна, врач акушер-гинеколог, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: получение и анализ первичных данных.
ORCID: 0000-0003-2304-659X

Голубинская Елена Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-3917-924X

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.
ORCID: 0000-0001-8216-4196

Максимова Полина Евгеньевна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5, корп. 7), врач-ординатор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, Льва Толстого ул., д. 6, корп. 8).

Вклад в статью: написание текста статьи и оформление работы.
ORCID: 0000-0001-5920-8664

Статья поступила: 16.05.2023 г.

Принята в печать: 29.02.2024 г.

Контент доступен под лицензией

CC BY 4.0.

Authors

Dr. Nadezhda I. Volotskaya, MD, Obstetrician-Gynecologist, Junior Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.
ORCID: 0000-0003-2304-659X

Prof. Elena P. Golubinskaya, MD, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3917-924X

Prof. Evgenia Yu. Zyablitskaya, MD, DSc, Leading Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-8216-4196

Dr. Polina E. Maksimova, MD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (5/7, Lenina Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation); Clinical Resident, Pavlov First St. Petersburg State Medical University (6/8, Lva Tolstogo Street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-5920-8664

Received: 16.05.2023

Accepted: 29.02.2024

Creative Commons Attribution CC

BY 4.0.