

# Клинический взгляд на гиперплазию и интраэпителиальную неоплазию эндометрия – молекулярно-генетические механизмы у пациенток климактерического возраста

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.А. Бондаренко<sup>1</sup>, Ю.И. Гужевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Данная статья посвящена современным аспектам гиперплазии эндометрия (ГЭ) – патогенезу, диагностике и тактике лечения. В работе охарактеризованы различные аспекты, касающиеся проблемы гиперпластических и неопластических процессов эндометрия у женщин климактерического возраста.

Представлены результаты исследований по факторам риска, диагностике ГЭ, включая применение молекулярно-генетических и иммуногистохимических методов исследования.

**Ключевые слова:** иммуногистохимия, гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная неоплазия эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) занимают особое место в клинической гинекологии, являясь одной из наиболее частых причин маточных кровотечений в климактерический период. Изучение патогенеза различных форм ГПЭ, эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (ЭИН) у женщин в период климактерия продемонстрировано в работе Т. Wright и соавторов [13], что обусловлено высокой частотой рецидивирования процесса и возможностью малигнизации, которая происходит в 29% случаев.

В настоящее время нет единого мнения относительно критериев оценки выраженности гиперпластических изменений эндометрия и терминологии, обозначающей формы ГПЭ и ЭИН. С. Mutter [12] впервые в 2000 г. определил понятие ЭИН как предраковый процесс с высоким риском малигнизации до 30%. Верификация патологического процесса в эндометрии по данным исследования соскобов может быть неточной, это связано с тем, что в соскоб попадает, как правило, функциональный слой, тогда как основные изменения могут локализоваться в базальном эндометрии.

В проведенных клинических исследованиях Н. Kurosawa и соавторы (2012) [35] отметили, что у 40% оперированных пациенток в базальной части эндометрия обнаружена эндометриодная аденокарцинома (ЭАК), тогда как в функциональном слое имела сложная гиперплазия эндометрия (КГЭ) или атипичная гиперплазия эндометрия (ГЭ).

Исследователи [12] рассматривают ГЭ и ЭИН как гормонально зависимые предраковые процессы, характеризующиеся морфологическими перестройками и накоплением молекулярно-генетических изменений в клетках, обладающих риском развития рака эндометрия. Авторы [12] указывают, что диагностика ЭИН необходима для современного проведения лечения.

Значительную роль в патогенезе ГПЭ G. Chernuha, V. Smetnik [9] отводят нарушениям гормональной рецепции ткани эндометрия. Установлено, что чувствительность эндометрия к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы. Свободные фракции по-

ловых 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 мРНК. Следовательно, гормон модулирует функциональную активность клетки.

I. Sidorova и соавторы (2010) [14] сообщают, что нарушение концентрации и чувствительности рецепторов эндометрия к действию половых стероидов и неполноценность циклических превращений, даже при адекватном уровне секреции гормонов, зачастую обусловлено хроническим воспалением и приводит к ГПЭ.

Результаты исследования Н. Sun и соавторов [15] свидетельствуют, что в процесс канцерогенеза вовлекаются многочисленные генетические структуры, основными из которых являются три группы генов: онкогены (протоонкогены), гены – супрессоры опухолевого роста (антионкогены) и гены-модуляторы.

В своих исследованиях А. Asaturova [16] проиллюстрировал роль гена супрессора опухолевого роста PTEN в прогнозе ГПЭ. Автор установил, что в случае атипичической ГПЭ экспрессия PTEN снижена, по сравнению с другими вариантами ГПЭ. Достоверные различия в проценте эндометриальных желез, экспрессирующих PTEN, и интенсивности его экспрессии позволили рекомендовать данный маркер в качестве одного из основных для верификации ГПЭ. А также была установлена важная особенность экспрессии PTEN при аденокарциноме эндометрия. В отличие от ГПЭ, при которой экспрессия PTEN обнаруживается преимущественно в ядрах клеток, при аденокарциноме эндометрия она отмечается в цитоплазме. Затем исследователи [16], в тех случаях, где была диагностирована простая и сложная ГПЭ без атипии, выявили высокую экспрессию PTEN.

Представляет интерес еще одно исследование В. Bantysh (2011) [17], в котором выявлено существование двух иммунофенотипов высокодифференцированной ЭАК: PTEN-негативная ЭАК, характеризующихся почти полным отсутствием PTEN-позитивных клеток в эпителии желез и строме опухоли, PTEN – в эпителии желез и строме опухоли и PTEN-позитивная ЭАК, при которой в новообразовании сохранены эпителиальные и стромальные PTEN-позитивные клетки; это приводит к разному фенотипу ЭАК.

Исследователь [17] информирует, что сопоставление содержания PTEN-позитивных клеток в эндометрии при комплексной ГПЭ и при PTEN-позитивной ЭАК дало основание полагать, что PTEN-позитивный рак эндометрия может развиваться из атипичической ГПЭ, минуя ЭИН.

Представляет интерес работа F. Granes и соавторов [18] – изучение роли онкомаркера эзрина – белка, который принадлежит семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, эпителиальными и стромальными клетками и является маркером развития опухоли, инвазии и метастазирования.

В публикациях [10] имеются данные, что при иммуногистохимическом исследовании эзрин обнаруживается в мембране метастатических раковых клеток, но в то же время эзрин в основном распределяется в цитоплазме большинства раковых клеток и в некоторых клетках эндометриальной гиперплазии.

**Как указывает автор [10], эзрин специфически выражен в аденокарциноме и в случаях ГПЭ. Экспрессия эзрина значительно выше при атипической гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием, простой и комплексной гиперплазией.** Кроме того, экспрессия эзрина в метастатических поражениях, по данным исследователя [10], выше по сравнению с первичным опухолевым поражением эндометрия.

R. Sagindykova, S. Askolskaya, E. Kogan и соавторы [11] информируют, что одним из маркеров диагностики опухолевого процесса является E-кадгерин (эпителиальный кадгерин; кадгерин-1, 1-го типа, CDH1, CD324) – мембранный блок, гликопротеин из семейства кадгеринов, продукт гена CDH1. E-кадгерин вместе с N- и P-кадгеринами относятся к 1-му типу кадгеринов, кальцийзависимым белкам клеточной адгезии. Они вовлечены в гомофильные взаимодействия, образуя межклеточные контакты. E-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 альфа-E/бета-7 ( $\alpha E/\beta 7$ ).

A. Buda, M. Pignatelli [19] сообщают, что домен E-кадгерина STF2 стимулируют неамилоидную деградацию предшественника амилоида- $\beta$  (APP) и ингибирует образование продуктов C99 и C83. В связи с чем изучение и оценка экспрессии E-кадгерина при гиперпластических и неопластических процессах эндометрия, а также при нормальном состоянии эндометрия являются актуальными. В этом плане одним из актуальных исследований является работа E. Carico и соавторов (2010) [1], в которой определяли, происходит ли модуляция экспрессии молекул клеточной адгезии при неопластических изменениях эпителиях эндометрия.

Из ряда публикаций [1,20] видно, что в нормальном эндометрии (пролиферативный, секреторный и атрофический эндометрий) была выявлена исключительно однородная реактивность E-кадгерина и  $\alpha$ -катенина; в отобранных биопсийных материалах в случае простой ГПЭ обнаружены одинаковые позитивные E-кадгерин и  $\alpha$ -катенин, в то же время в отобранных образцах атипической ГЭ не было зарегистрировано доказательств гомогенной экспрессии E-кадгерина или  $\alpha$ -катенина; при аденокарциноме экспрессия гомогенного E-кадгерина не обнаружена. **Авторы [1, 20], основываясь на результатах проведенных исследований, считают, что молекулы клеточной адгезии, такие, как  $\alpha$ -катенин и E-кадгерин, могут быть важными маркерами диагностики опухолевого процесса.**

Изменения в клеточной адгезии являются одними из отличительных характеристик злокачественной опухоли, включая нарушения в экспрессии и распределении молекул адгезии [1, 20].

E. Van Aken и соавторы [21] в этом исследовании сообщают о снижении экспрессии E-кадгерина, белка, необходимого для создания межклеточных контактов, было выявлено в значительной степени в опухолевых процессах различного эпителиального происхождения.

Комплекс E-кадгерин и  $\beta$ -катенин играют особую роль в клеточной адгезии эпителиальной клетки и в архитектонике ткани. Но тем не менее, экспрессия и корреляция E-кадгерина и  $\beta$ -катенина в нормальных и злокачественных тканях эндометрия недостаточно ясна [2].

В работе H. Shih и соавторы [2] иллюстрируют aberrantную экспрессию  $\beta$ -катенина в случаях рака эндометрия. Так, в нормальном эндометрии экспрессия комплекса E-кадгерина и цитоплазматического  $\beta$ -катенина в железистых клетках преобладала в пролиферативной фазе и уменьшалась в секреторной фазе. А в случаях рака эндометрия экспрессия E-кадгерина и цитоплазматического  $\beta$ -катенина уменьшилась по сравнению с показателями экспрессии в железистых клетках нормального эндометрия. Экспрессия комплекса E-кадгерина и цитоплазматического  $\beta$ -катенина была склонна к уменьшению при гистологически высокодифференцированных опухолях по сравнению с низкодифференцированными опухолями. Экспрессию  $\beta$ -катенина регистрировали в ядре железистых клеток в позднюю пролиферативную и раннюю секреторную фазу так же, как при высокодифференцированном раке эндометрия.

Необходимо акцентировать внимание врача на интересном факте, что экспрессия ядерного  $\beta$ -катенина была связана с потерей E-кадгерина в нормальных и раковых клетках, которая свидетельствует об обратной корреляционной зависимости между опухолевыми маркерами. На основании цикличности экспрессии E-кадгерина и  $\beta$ -катенина в нормальном эндометрии можно предположить, что адгезивный комплекс может принимать участие в сохранении архитектоники слизистой оболочки матки. А также обнаружение ядерного  $\beta$ -катенина связано с потерей экспрессии E-кадгерина, что может быть связано с началом агрессивного роста особенно в высокодифференцированных опухолях [2].

Авторы [2] в настоящем исследовании достоверно проиллюстрировали, что цитоплазматическая экспрессия E-кадгерина в железистых клетках эндометрия происходила в основном в пролиферативной фазе и уменьшалась в секреторную. А также экспрессия E-кадгерина наблюдалась и в функциональном, и в базальном слое, но с преобладанием все же в базальном слое. Экспрессия цитоплазматического  $\beta$ -катенина в железистых клетках больше вырисовывалась в пролиферативную фазу по сравнению с секреторной фазой. Уменьшение экспрессии цитоплазматического  $\beta$ -катенина и экспрессия E-кадгерина при высокодифференцированных опухолях предполагает, что межклеточные связи раковых клеток менее прочны, что предопределяет негативный прогноз. Исследователи [2] считают, что, напротив, экспрессии ядерного  $\beta$ -катенина имеет тенденцию к увеличению в гистологически высокодифференцированных опухолях.

В последние годы в публикациях появилось актуальное исследование Y. Yoshizawa и соавторов (2011) [22], в котором изучали гепатоцитарный фактор роста (HGF) при ГПЭ, в которой установлено, что HGF играет важную роль в регуляции восстановления ткани и участвует в этом процессе благодаря своим антиапоптотическим и пролиферативным свойствам.

Авторы в данном исследовании выявили, что цитоксигеназа-2 является активаторным ферментом в биосинтезе простагландинов и, кроме того, играет особую роль в активации роста клеток. А также акцентировано, что HGF значительно подавляет апоптоз, возможно, посредством положительной регуляции экспрессии COX-2 в линии раковых клеток эндометрия RL 95-2.

Авторам полученные данные позволили предположить, что HGF обладает хемотаксическим действием и вызывает клеточную инфильтрацию через P13к/Akt путь. HGF, кроме того, повышает экспрессию гена COX-2 в раковых клетках эндометрия.

В 1998 г. ученые S. Wagatsuma, R. Konno [23] провели исследование для оценки значения HGF и c-Met в прогнозировании рака эндометрия. Для оценки ангиогенеза опухоли в микрососудах в пределах первичного рака эндометрия определяется фактор Виллебранда (VWF) с помощью иммуногистохимического окрашивания эндотелиальных клеток.

Авторы подсчитывали микрососуды неоваскуляризации в самых интенсивных участках HGF и c-Met были определены с помощью специфических антител. Характер ангиогенеза образования, экспрессия HGF и c-Met коррелировали с прогрессированием эндометриальной карциномы.

Огромное количество микрососудов, повышенный уровень экспрессии c-Met коррелировали с наличием III и IV клинической стадии заболевания и более коротким сроком жизни женщины, а гистологически соответствовали III степени с поражением лимфатических узлов. Исследователи устанавливали с помощью полуколичественного анализа связь между экспрессией HGF и III и IV клинической стадией.

Несмотря на то что HGF влияет на прогрессирование рака эндометрия, его экспрессия в раковых клетках незначительна, тем самым можно предположить, что HGF в основном выступает в качестве паракринного фактора в случае рака эндометрия [11].

В своей работе K. Nakamura, A. Hongo и соавторы [8] исследовали биологические функции ингибиторов активатора фактора роста гепатоцита (HAI-1 и HAI-2), используя KLE и HEC-251 линии раковых клеток эндометрия. В процессе исследования установили, что HAI-1 и HAI-2 могут подавлять пролиферацию клеток, миграцию и клеточную инвазию путем инактивации фермента матриптазы и экспрессии гепсина. Уровни HAI-1 и экспрессии HAI-2 были значительно снижены в образцах рака эндометрия по сравнению с образцами здоровых тканей эндометрия.

В этом исследовании авторы [8] показали, что сниженная экспрессия HAI-1 и HAI-2 считались важнейшими показателями для неудовлетворительного прогноза по сравнению с высокими величинами экспрессии HAI-1 и HAI-2 в здоровых тканях эндометрия. **Данные результаты демонстрируют, что HAI-1 и HAI-2 можно рассматривать в качестве благоприятных маркеров прогноза для рака эндометрия.**

Представляют интерес исследования E. Kogan, S. Askolskaya и соавторов [30], которые изучали нарушение экспрессии  $\beta$ -катенина, E-кадгерина и эзрина при различных формах ГЭ, ЭИН и высокодифференцированной ЭАК.

Обследованы 45 пациенток: I группа – пациентки с простой ГЭ (ПГЭ) (n=12), II группа – с КГЭ без атипизации (n=9), III группа – с КГЭ с атипизацией (КАГЭ) (n=5), IV группа – с ЭИН (n=5), V группа – с высокодифференцированной ЭАК (n=4). Контрольную группу составили 10 пациенток с пролиферативным эндометрием. Иммуногистохимически оценивали экспрессию Ki-67, PTEN,  $\beta$ -катенина, E-кадгерина и эзрина.

На основании проведенных исследований авторы пришли к заключению, что молекулярные и морфологические особенности КАГЭ и ЭИН во многом стереотипны, включая потерю мембранной локализации  $\beta$ -катенина, E-кадгерина и эзрина от ПГЭ до ЭАК, но отличаются по уровню экспрессии генов  $\beta$ -катенина, E-кадгерина и эзрина в цитоплазме эпителиальных клеток ЭАК, а также по экспрессии PTEN. Снижение уровня экспрессии мембранного E-кадгерина,  $\beta$ -катенина и эзрина в ЭАК может быть связано с процессом эпителиально-мезенхимальной трансформации, лежащей в основе готовности к инвазивному росту при ЭИН и самого инвазивного роста при ЭАК. Полученные результаты клинико-анамнестических, диагностических и иммуногистохимических исследований в приведенных группах больных могут обосновать дифференцированный подход к выбору тактики лечения больных с различными формами ГЭ, ЭИН и ЭАК.

### Эпинаследственные перестройки

Важную роль в процессе канцерогенеза играют эпинаследственные перестройки: метилирование генов, ацетилирование белков и микро-РНК (wiRNA). Как отмечает в своих исследованиях F. Edris [24], участие аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста, таких, как CDH1, P21, WAF-1 и, особенно CD44, в развитии ГПЭ.

A. Somasunderam и соавт.оры[25] сообщают, что CD44 принадлежит к семейству трансмембранных гликопротеинов, ответственных за межклеточное взаимодействие между эпителиальными клетками, и является рецептором гиалуроновой кислоты. **В случае отсутствия экспрессии в результате метилирования гена CD44 часто обнаруживается в различных типах злокачественных опухолей на самых ранних стадиях канцерогенеза.**

Исследователи J. Zhou и соавторы [26] указывают, что гиперметилирование CD44 обнаружено при локализованном и метастатическом раке предстательной железы, независимо от стадии и степени дифференцировки и, кроме того, при раке грудной железы, нейробластоме и различных вариантах лимфом.

J. Park и соавторы [7] информируют, что отсутствие метилирования CDH1, в том числе в случаях атипичического ГПЭ, а также связи между снижением экспрессии E-кадгерина и развитием инвазивных форм аденокарциномы эндометрия описаны в литературе.

В многократно проведенных исследованиях Y. Хи и соавторов (2013) [27] установили, что немаловажное участие в опухолевом процессе принимает wiRNA, относящиеся к посттранскрипционным ингибиторам регуляции экспрессии генов, которые непосредственно связываются с комплементарными wiRNA и являются ключевыми факторами, определяющими прогрессирование рака.

В другом проведенном исследовании демонстрируется роль wiRNA-503 генов опухолевых супрессоров в развитии эндотелиальной аденокарциномы.

При сложной атипичической ГПЭ и аденокарциноме уровень экспрессии wiRNA-503 снижен по сравнению с нормальным эндометрием.

**Авторы [27] отмечают, что относительно высокий уровень wiRNA-503 в тканях рака эндометрия свидетельствует о более длительном времени выживания пациентов с аденокарциномой.**

Целесообразно отметить, что wiRNA-503 играет роль опухолевого супрессора, направляя клеточное кодирование цикл-связанного онкогена-циклина DI (CCND1).

**Исследователи [27] также информируют, что неправильная супрессия wiRNA-503 приводит к увеличению уровня CCND1, что может вызывать развитие канцерогенеза и прогрессирование аденокарциномы.**

### Лечение

Вопросы терапии гиперпластических процессов до настоящего времени остаются актуальными и дискуссионными в выборе метода лечения ГПЭ у пациенток климактерического возраста. Это вызвано тем, что в данном возрасте имеются сочетание гинекологических заболеваний и увеличивается частота экстрагенитальной патологии.

В работе V. Densmore и соавторов [3] установлено, что данные факторы могут являться как причиной высокого процента неэффективности гормональной терапии и рецидива ГПЭ, так и противопоказанием к назначению гормонов.

Основой гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия в климактерический период является подавление эстрогенов и мейотической активности эндометриальных клеток: прогестагены (производные норстероидов и прогестерона), стероидные антиандрогены, антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов.

Исследователи [3, 28] считают, что выбор типа и режима

терапии определяется формой ГПЭ, возрастом женщины, клинико-патогенетическим вариантом ГПЭ, характером течения заболевания (количество рецидивов), наличием пролиферативного процесса в миометрии (миома матки, аденомиоз); сопутствующей экстрагенитальной патологией.

Еще в 1998 г. G. Gray [29] в своей работе описал ожирение как хроническое нарушение обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном образе жизни, имеющее ряд осложнений и обладающее высокой частотой рецидивов после окончания курса лечения. Поэтому эта патология играет особую роль в патогенезе ГПЭ, который является источником внегонадной конверсии андрогенов в эстрогены. Кроме того, в зависимости от степени ожирения возможно применение медикаментозной коррекции массы тела препаратами центрального действия (сибутрамин – 10–15 мг/сут) и периферического воздействия (ксеникал – 120 мг) [11].

Согласно исследованиям ряда авторов [9, 10, 19, 29] независимо от метаболических особенностей и морфофункционального состояния яичников для терапии пациенток, страдающих ГПЭ, можно использовать агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (диферелин, золадекс и другие). В клинической практике для профилактики устранения отрицательного действия гормональных препаратов на гемореологические свойства крови и гепатобилиарную систему пациенткам, получающим гормональное лечение, назначают дезагреганты, гепатопротекторы и иммуномодуляторы.

По данным ряда публикаций [4, 9, 22], достаточно часто регистрируют случаи резистентности к гормональной терапии, неполного или кратковременного эффекта от лечения, возникновения рецидивов ГЭЭ, которое колеблется от 2,5% до 59%. Исследователи, занимающиеся данной проблемой [4, 5, 6, 28], сообщают, что частые выскабливания стенок матки могут привести к локальному повреждению рецепторного аппарата эндометрия и, как следствие, к ухудшению результатов гормонального лечения.

Неэффективность лечения, более частые рецидивы и прогрессирование патологического процесса диктуют необходимость своевременной хирургической коррекции, особенно в тех случаях, когда отсутствуют точные представления о причинных факторах ГПЭ и в ряде других случаев. При наличии противопоказаний и непреодолимых побочных эффектов гормональной терапии существует необходимость расширения показаний к радикальному хирургическому лечению ГПЭ, в первую очередь у пациенток старше 45 лет.

Наши отечественные и зарубежные ученые [4–6] считают, что радикальное хирургическое вмешательство определяется морфологической формой ГПЭ, наличием сопутствующей патологии внутренних органов. К возможным вариантам радикальной операции относят экстирпацию матки без придатков и с придатками.

**Клінічний погляд на гіперплазію й інтраепітеліальну неоплазію ендометрія – молекулярно-генетичні механізми у пацієнток клімактеричного віку**  
**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян,**  
**А.О. Бондаренко, Ю.І. Гужевська**

Дана стаття присвячена сучасним аспектам гіперплазії ендометрія (ГЕ) – патогенезу, діагностиці та тактиці лікування. У роботі охарактеризовані різні аспекти, що стосуються проблеми гіперпластичних і неопластичних процесів ендометрія у жінок клімактеричного віку.

Представлені результати досліджень за факторами ризику, діагностикою ГЕ, включаючи застосування молекулярно-генетичних та імуногістохімічних методів дослідження.

**Ключові слова:** імуногістохімія, гіперплазія ендометрія, інтраепітеліальна неоплазія ендометрія.

V. Zapozozhan и соавторы, Y. Bohman, С. Chernuha и соавторы [4, 6, 9] информируют, что гистерэктомия является операцией выбора у пациенток с рецидивирующими ГПЭ после консервативной терапии, морфологически верифицированным предраком эндометрия в сочетании с факторами риска малигнизации, сочетанной патологией внутренних органов у пациенток климактерического возраста.

F. Edris и соавторы [24] в проведенных исследованиях отмечают, что противопоказанием для выполнения радикальной операции служат соматические заболевания, значительно повышающие риск анестезиологического пособия и послеоперационных осложнений. В данной ситуации в тех случаях, когда имеются противопоказания к гормональной терапии у пациенток климактерического возраста, исследователи [31] предлагают рассмотреть возможность проведения деструкции эндометрия с помощью различных физических и химических факторов.

R. Lasmaг и соавторы [32] сообщают о хороших результатах использования абляции у пациенток с ГПЭ без атипии. Как сообщает R. Gагу и соавторы [33], изучив многочисленные исследования, выявлены преимущества и огромная эффективность такого метода лечения. Но в то же время автор отмечает, что при лазерной абляции отсутствует материал для последующего морфологического исследования, что нежелательно в связи с описанными фактами выявления аденокарциномы после резектоскопической абляции по результатам гистологического исследования резецированных участков слизистой оболочки матки.

В литературе опубликовано множество исследований с описаниями минимальных инвазивных процедур по абляции эндометрия, одна из них, по мнению В. Busund и соавторов [34], призвана заменить традиционные методы гистероскопической абляции эндометрия. В настоящее время имеется арсенал альтернативных методов терапии ГПЭ у женщин климактерического возраста. Поэтому практическому врачу нужны четкие критерии, определяющие риск рецидивирования и малигнизации ГПЭ, которые позволят оценить необходимость целенаправленного своевременного выполнения радикального хирургического лечения. В этом плане в литературе приведены клинические результаты, которые подтверждают, что при морфологическом диагнозе комплексной гиперплазии с атипией по функциональному слою в базальном слое обнаруживается аденокарцинома при гистероскопии [11].

В заключение следует отметить, что перспективными направлениями в изучении маркеров опухолевого процесса, таких, как ген супрессора РТЕН, молекулы клеточной адгезии – эзрин, Е-кадгерин, β-катенин, гепатоцитарный фактор роста, маркер пролиферации Ki-67 обеспечит комплексный клинико-морфологический поход с исследованием генетических, эпинаследственных и молекулярных механизмов в прогнозировании развития гиперпластических и неопластических процессов, и кроме того, раковых заболеваний эндометрия.

**Clinical view of the hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia – molecular – genetic mechanisms in menopause**  
**P.N. Veropotvelian, N.P. Veropotvelian,**  
**A.A. Bondarenko, Y.I. Guzhevskaya**

This article is dedicated to modern aspects of endometrial hyperplasia (ET) – pathogenesis, diagnosis and treatment strategy. In this paper we described the various aspects relating to the issue of hyperplastic and neoplastic processes of endometrium in women in menopause. The results of studies on risk factors, diagnosis of ET, including the use of molecular genetic and immunohistochemical methods.

**Key words:** immunohistochemistry, endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Веропотвелян Николай Петрович** – к ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Гужевская Юлия Ивановна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Carico E., Atlante M., Giarnieri E., Raffa S., Bucci V., Giovagnoli M.R., Vecchione A. E-cadherin and alpha-catenin expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Anticancer Res.* 2010; 30(12): 4993–7.
- Shih H.C., Shiozawa T., Miyamoto T., Kashima H., Feng Y.Z., Kurai M., Konishi I. Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression. *Anticancer Res.* 2004; 24(6): 3843–50.
- Densmore V.S., Urbanski H.F. Relative effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I and GnRH-II on gonadotropin release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(5): 2126–34.
- Zaporozhan V., Tatarciuc T. Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. *Reproductive Endocrinology* №1 (3), 2012. – P.4–12.
- 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): 21–8.
- Bohman Y.V. *Guide oncogynecology.* SPb.: Tome; 2002. – 542 p.
- Park J.H., Lee B.I., Song E.S., Whang S.O., Lee W.Y., Cho S.J. Hypermethylation of E-cadherin in endometrial carcinoma. *J. Gynecol. Oncol.* 2008; 19(4): 241–5.
- Nakamura K., Hongo A., Kodama J., Hiramatsu Y. The role of hepatocyte growth factor activator inhibitor (HAI)-1 and HAI-2 in endometrial cancer. *Int. J. Cancer.* 2011; 128(11): 2613–24. doi: 10.1002/ijc.25606.
- Chernuha G.E., Smetnik V.P. The use of metformin in patients with ovarian hyperandrogenism and recurrent forms of endometrial hyperplasia. *Problems of reproduction.* 2001; 1: 36–40.
- Ohtani K., Sakamoto H., Rutherford T., Chen Z., Kikuchi A., Yamamoto T. et al. Ezrin, a membrane-cytoskeletal linking protein, is highly expressed in atypical endometrial hyperplasia and uterine endometrioid adenocarcinoma. *Cancer Lett.* 2002; 179(1): 79–86.
- Sagindykova R.R., Askolskaya S.I., Kogan E.A., Chuprynin V.D. Molecular genetic mechanisms of hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia in women of perimenopausal period. // *Journal of Obstetrics and Gynecology* – 2014. № 7, p. 22–28.
- Mutter C.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76 (3): 287–90.
- Wright T.C., Holinka C.F., Ferency A., Gatsonis C.A., Mutter G.L., Nicosia S., Richart R.M. Estradiol-induced hyperplasia in endometrial biopsies from women on hormone replacement therapy. *Am. Surg. Pathol.* 2002 26(10): 1269–75.
- Sidorova I.S., Makarov I.O., Hunanian A.L., Vlasov R.S., Karpov D.V. Pathogenesis and pathogenetically grounded therapy of chronic endometritis (clinical lecture) // *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2010; 3: 21–4.
- Sun H., Enomoto T., Fujita M., Wada H., Yoshino K., Ozaki K. et al. Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(1): 32–8.
- Asaturova A.V. Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplasia on the basis of molecular-biological research: Author. Dis. ... Cand. honey. Sciences. M.; 2011: 7–9.
- Bantysh B.B., Kogan E.A. Epithelial-stromal relationship with the endometrial hyperplastic processes. In the book: Spider VS Kogan EA, eds. Abstracts of scientific conference. Moscow, April 26, 2011. – M.; 2011: 9–10.
- Granés F., Urena J.M., Rocamora N., Vilaró S. Ezrin links syndecan-2 to the cytoskeleton. *J. Cell Sci.* 2000; 113 (7): 1267–76.
- Buda A., Pignatelli M. E-cadherin and the cytoskeletal network in colorectal cancer development and metastasis. *Cell Commun. Adhes.* 2011; 18(6): 133–43. doi: 10.3109/15419061.2011.636465.
- Shiozaki H., Oka H., Inoue M., Tamura A., Monden M. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer.* 1996; 77(8, Suppl.): 1605–13.
- Van Aken E., De Wever O., Correia da Rocha A.S., Mareel M. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch.* 2001; 439(6): 725–51.
- Yoshizawa Y., Yamada Y., Kanayama S., Shigetomi H., Kawaguchi R., Yoshida S. et al. Signaling pathway involved in cyclooxygenase-2 up-regulation by hepatocyte growth factor in endometrial cancer cells. *Oncol. Rep.* 2011; 26 (4): 957–64. doi: 10.3892/or.2011.1348.
- Wagatsuma S., Konno R., Sato S., Yajima A. Tumor angiogenesis, hepatocyte growth factor, and c-Met expression in endometrial carcinoma. *Cancer.* 1998; 82(3): 520–30.
- Edris F., Vilos G.A., Al-Mubarak A., Ettler H.C., Hollett-Caines J., Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007; 14(1): 68–73.
- Somasunderam A., Thivyanathan V., Tanaka T., Li X., Neerathilingam M., Lokesh G.L. et al. Combinatorial selection of DNA thioaptamers targeted to the HA binding domain of human CD44. *Biochemistry.* 2010; 49(42): 9106–12.
- Zhou J., Nagarkatti P.S., Zhong Y., Creek K., Zhang J., Nagarkatti M. Unique SNP in CD44 intron 1 and its role in breast cancer development. *Anticancer Res.* 2010; 30(4): 1263–72.
- Xu Y.Y., Wu H.J., Ma H.D., Xu L.P., Huo Y., Yin L.R. Micro-RNA-503 suppresses proliferation and cell-cycle progression of endometrioid endometrial cancer by negatively regulating cyclin D1. *FEBS J.* 2013; 280(16): 3768–79.
- Smetnik V.P., Tumilovich L.G. *Non-immediate gynecology. Guide for physicians.* 3rd ed. M.: MIA; 2005. 632 p.
- Bray G. // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – p. 160–161
- Kogan E.A., Askolskaya S.I., Sagindykova R.R., Fayzullina N.M. Violation of protein expression of intercellular contacts and adhesion of endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, high-grade endometrioid adenocarcinoma // *Obstetrics and Gynecology* – 2014. – № 11, p. 68–73.
- Shain M. *Common sense in emergency abdominal surgery.* M.: GOETAR-MED; 2003. – 87 p.
- Lasmar R.B., Barrozo P.R., de Oliveira M.A., Coutinho E.S., Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006; 13(5): 409–12.
- Garry R., Fountain J., Brown J., Manca A., Mason S., Sculpher M. et al. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomized trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol. Assess.* 2004; 8(26): 1–154.
- Busund B., Erno L.E., Grunmark A., Istre O. Endometrial ablation with NovaSure GEA, a pilot study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82(1): 65–8.
- Kurosawa H., Ito K., Nikura H., Takano T., Nagase S., Utsunomiya H. et al. Hysteroscopic inspection and total curettage are insufficient for discriminating endometrial cancer from atypical endometrial hyperplasia. *Tohoku J. Exp. Med.* 2012; 228(4): 365–70.

Статья поступила в редакцию 22.07.2015