

**Саламова Камилла Курбановна**

**ИНФЕКЦИОННЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ**

**3.1.4 – акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, советник директора

Доктор медицинских наук, профессор

**Балан Вера Ефимовна**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии", поликлиническое отделение, руководитель

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Хашукоева Асият Зульчифовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В структуре гинекологических патологий репродуктивного и пременопаузального периодов ведущую роль занимают пролиферативные процессы эндометрия (ППЭ) [Бреусенко В. Г., 2016; Доброхотова Ю. Э., 2019]. Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза ППЭ [Балан Е.В., 2021; Чернуха Г. Е., 2021; Mirakhor S. et al., 2018].

Исследования последних лет и достижения генетики позволяют рассматривать гиперплазию эндометрия (ГЭ) как полиэтиологический патологический процесс, развитию которого способствует множество разнообразных причин, к которым относят гормон независимую пролиферацию, индуцируемую полипептидными ростовыми факторами, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, нарушение клеточной дифференцировки и т. д. [Кузнецова И.В. 2017; Marie-Helene A. et al., 2019; Vetter M. H. et al., 2020; Russo M. et al., 2020].

Возможным новым триггером гиперплазии эндометрия является микробиота репродуктивного тракта. Хотя и мало известно об ассоциации между изменением внутриматочной флоры и ППЭ, исследования показали, что бактерии могут играть определенную роль путем стимулирования пролиферации, либо путем ингибирования апоптоза [Khan K. N. et al., 2016]. Вопросы патогенеза и диагностики гиперплазии эндометрия сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего изучения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Наличие большинства теорий патогенеза пролиферативных процессов эндометрия объясняет отсутствие единого взгляда на развитие данного процесса. Продолжаются поиски универсальных факторов риска развития и методов диагностики гиперплазии эндометрия [Манухин И. Б. и др., 2018; Marie-Helene A. et al. 2019; Russo M. et al. 2020; Raffone A. et al., 2020]. Описаны многочисленные исследования, но молекулярно-биологические и микробиологические механизмы развития ГЭ до конца не ясны. Вопросы

патогенеза и диагностики гиперплазии эндометрия сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего изучения проблемы.

### **Цель исследования**

Усовершенствование диагностики гиперпластических процессов эндометрия с учетом инфекционных и молекулярно-генетических аспектов патогенеза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-анамнестические особенности у пациенток с различными формами пролиферативного процесса в эндометрии (гиперплазия эндометрия и полипы эндометрия (ПЭ)).
2. Изучить обоснованность инвазивных диагностических вмешательств у пациенток, направленных в стационар для проведения раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии.
3. Изучить роль факторов роста (VEGF, TGF- $\beta$ ), маркеров апоптоза (BAX, BCL-2, ФНО- $\alpha$ ) и пролиферации (Ki-67), а также генов-маркеров клеточной дифференцировки (ESR1, PGR) и гена-супрессора опухоли PTEN в развитии гиперпластических процессов эндометрия.
4. Изучить микробиоту репродуктивного тракта (вагалища, полости матки) у пациенток с патологией эндометрия (гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия).
5. Усовершенствовать алгоритм диагностики гиперплазии эндометрия без атипии.

### **Научная новизна исследования**

Проведено комплексное исследование общих закономерностей патогенеза гиперпластических процессов эндометрия и инициирующих механизмов развития данной патологии на клеточном, органном и системном уровнях. Оценена роль маркеров апоптоза и пролиферации в патогенезе гиперплазии эндометрия. Выявлена чувствительность и специфичность статистически значимых молекулярно-генетических маркеров в диагностике гиперплазии эндометрия. Определены особенности микробиоты

репродуктивного тракта у пациенток с патологией эндометрия. Выявлена связь между экспрессией молекулярно-генетических факторов и микробиотой репродуктивного тракта. Предложены математические уравнения определения экспрессии VEGF и PTEN по уровню *Gardnerella vaginalis* во влагалище.

Представлены и научно обоснованы новые данные о патогенезе гиперплазии эндометрия. Предложен алгоритм диагностики гиперплазии эндометрия без атипии, который позволит уменьшить количество оперативных вмешательств.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных данных определена информативность молекулярно-генетических маркеров у пациенток с гиперплазией эндометрия. Выявлена чувствительность и специфичность статистически значимых молекулярно-генетических маркеров в диагностике гиперплазии эндометрия. В результате проведенной работы определены молекулярно-генетические аспекты патогенеза гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия.

В процессе работы определены особенности микробиоты репродуктивного тракта у пациенток с патологией эндометрия, доказана связь между микробиотой репродуктивного тракта и экспрессией генов пролиферации и апоптоза. Предложена математическая модель прогнозирования уровня экспрессии гена PTEN и VEGF по уровню Gv во влагалище, с целью определения наличия дисбаланса на молекулярно-генетическом уровне. Предложен алгоритм диагностики гиперплазии эндометрия без атипии, который позволит уменьшить количество оперативных вмешательств.

### **Методология и методы исследования**

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных с использованием современных молекулярно-генетических и микробиологических методов диагностики у пациенток с патологическими процессами эндометрия (ГЭ, ПЭ) и условно здоровых пациенток. Исследование

проведено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Детальный анализ клинико-анамнестических данных позволил выявить наиболее клинически значимые факторы риска развития пролиферативных процессов эндометрия; факторами риска развития гиперплазии эндометрия являются: высокая частота аномальных маточных кровотечений в анамнезе (относительный риск (ОР) = 7,61; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,87–66,67), обильные менструальные кровотечения (ОР = 3,89; 95%-й ДИ 1,27–11,86), обменно-эндокринные заболевания (СД 2-го типа, гипотиреоз, СПКЯ) (ОР = 9,18; 95%-й ДИ 1,83–46,05); факторами риска развития полипов эндометрия являются: воспалительные заболевания влагалища и цервикального канала в анамнезе (ОР = 4,67; 95%-й ДИ 1,92–11,35), внутриматочные манипуляции в анамнезе (ОР = 3,78; 95%-й ДИ 1,25–11,45) и хронический эндометрит (ОР = 7,25; 95%-й ДИ 2,13–24,72).

2. В патогенезе гиперплазии эндометрия ведущую роль играет снижение экспрессии PTEN, VEGF. В то время как у пациенток с ПЭ увеличивается экспрессия BAX и ESR1 на фоне хронического эндометрита, что свидетельствует о дисхронизации процессов пролиферации и апоптоза.

3. Микробиота репродуктивного тракта влияет на апоптоз и пролиферацию в эндометрии.

4. На основании определения молекулярно-генетических факторов предложен алгоритм диагностики гиперплазии эндометрия без атипии, который позволит снизить количество инвазивных внутриматочных вмешательств (раздельное диагностическое выскабливание) у женщин репродуктивного периода.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных результатов данной работы определяется достаточным объемом выборки пациентов, использованием в клинической работе высокотехнологичного оборудования, наличием полной первичной

документации с использованием программы STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA) и MEDCALC для статистической обработки данных (уровень статистической значимости  $p < 0,05$ ). Использовались такие критерии как U-критерий Манна – Уитни, критерий Фишера, корреляция Спирмена, расчет относительного риска и ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). С помощью бинарной логистической регрессии оценивали факторы, которые с большей силой влияли на развитие ППЭ.

### **Апробация диссертации**

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: 5-м форуме университетской науки (Москва, 15 мая 2018 г.); XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 4–5 апреля 2019 г.); форуме университетской науки «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 14 мая 2019 г.); V саммите «Женское здоровье» (Москва, 23–26 мая 2021 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей 18-го гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы 9 ноября 2021 года, протокол № 3.

### **Личный вклад автора**

Диссертант принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач исследования. Автор лично проводил сбор анамнестических данных, клиническое обследование, подготовку к оперативному вмешательству и его проведение, сбор проб материала,

участвовал в проведении лабораторных исследований. Диссертант самостоятельно проводил систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку и анализ. Автор участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта специальности 3.1.4.

#### **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

Полученные данные внедрены в практическую деятельность гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ (главный врач – к. м. н. Алексей Викторович Свет) и ГБУЗ ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ (главный врач – к. м. н. Маркаров А. Э.).

Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы, из них 2 – в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы, включающего 223 источников литературы, из них 52 – на русском языке и 171 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 16 таблицами.

### **Материалы и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Доброхотова Ю. Э.) в гинекологическом отделении ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к. м. н. Алексей Викторович Свет) в период с 2016 по 2019 гг.

В проспективное клиническое исследование, после получения разрешения локального этического комитета, включены 86 пациенток, подписавших информированное добровольное согласие.

*Критерии включения:* возраст от 20 до 55 лет и наличие верифицированной гиперплазии и полипов эндометрия по данным морфологического исследования, отсутствие злокачественной трансформации шейки матки и эндометрия, отсутствие острых воспалительных заболеваний.

*Критерии исключения:* тяжелая соматическая патология, образования в яичниках, требующие оперативного лечения; онкологические заболевания любой локализации; гормонотерапия в течение последних 3 месяцев; обострение хронических соматических заболеваний; наличие сочетанной патологии эндометрия – ГЭ и ПЭ.

У всех пациенток, помимо стандартного общеклинического и гинекологического обследования, были использованы дополнительные диагностические методы.

УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах «ULTRAMARC-8» фирмы «ATL» (США), снабженных секторальным механическим датчиком с диапазоном частот 5,0 МГц, и «ACUSON» 128/XP фирмы «ACUSON» (США) с мультисекторным датчиком 2,5–4 МГц, мультисекторным конвексным датчиком 2,5–3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 МГц и 7,0 МГц.

РДВ цервикального канала и стенок полости матки под контролем гистероскопии проводилось с использованием жестких диагностических гистероскопов HOPKINS II 5 мм Karl Storz (Германия). Гистологическая

верификация соскобов была выполнена в патоморфологическом отделении ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к. м. н. Свет А. В.)

Анализ уровня экспрессии исследуемых мРНК генов в биоптате тканей эндометрия, характеризующих функциональное состояние клеток, а именно Ki-67, VEGF, TGF- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , PTEN, BAX, BCL-2, и рецепторов ESR1, PGR, проводили с помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени в лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ (руководитель – к. м. н. Донников Е. А.).

Исследование микробиоты репродуктивного тракта с помощью Real-time ПЦР-метода АмплиСенс® Флороценоз выполнено в лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (заведующий отделом – к. м. н. Шипулин Г. А.).

Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 13.0 (StatSoft, USA), MEDCALC и Office Excel (Microsoft, 2016).

Распределение данных оценивали на основании критерия Колмогорова – Смирнова. Вычислялись показатели описательной статистики. Использовались такие критерии, как U-критерий Манна – Уитни, критерий Фишера, корреляция Спирмена, расчет относительного риска и ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic).

С помощью бинарной логистической регрессии оценивали факторы, которые с большей силой влияли на развитие ППЭ. За критический уровень значимости была принята величина  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В основу работы положены результаты обследования 86 пациенток, поступивших в гинекологический стационар ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы. В зависимости от результатов гистологического исследования пациентки были разделены на три группы: в 1-

ю группу вошли 30 пациенток с гиперплазией эндометрия (34,9%;  $n = 30$ ), во 2-ю – 30 пациенток с полипом эндометрия (34,9%;  $n = 30$ ), 3-ю группу составили 26 условно здоровых пациенток (30,2%), у которых после патоморфологического исследования была исключена патология эндометрия (контрольная группа).

Медиана возраста пациенток в группах была сопоставима и составила 43 [IQR 33–45] года, 41 [IQR 32–45], 42 [IQR 32–47] – в 1-й, 2-й и 3-й группах, соответственно.

При проведении физикального осмотра пациенток каких-либо особенностей выявлено не было. Все пациентки имели телосложение по женскому типу. Нами не выявлены статистически значимые различия в весовых показателях у обследованных пациенток.

Медиана возраста наступления менархе в 1-й группе составила 13 [IQR 12–14] лет (от 12 до 16 лет); во 2-й – 13 [IQR 12–14] лет (от 11 до 17 лет), в 3-й – 14 [IQR 12–14] лет (от 10 до 16). В нашем исследовании не было получено достоверных различий по возрасту менархе как между группами пациенток с патологией эндометрия, так и при сравнении их с группой контроля ( $p > 0,05$ ).

При сборе анамнеза отмечалось отсутствие различий в продолжительности менструации и длительности менструального цикла между группами ( $p > 0,05$ ).

При выяснении особенностей менструального цикла было выявлено, что обильные менструальные кровотечения у пациенток с ГЭ были чаще в 2,37 и 2,1 раз, чем у пациенток 2-й и 3-й групп (OR = 3,89; 95%-й ДИ 1,27–11,86) ( $p < 0,05$ ), а частота аномальных маточных кровотечений в анамнезе встречалась в 7,06 и 6,06 раза чаще, чем у пациенток 2-й и 3-й групп (OR = 7,61; 95%-й ДИ 0,87–66,67) ( $p < 0,05$ ).

При анализе гинекологической патологии установлено, что у пациенток 1-й группы общая частота встречаемости пролиферативных процессов в эндометрии (ПЭ и ГЭ) в анамнезе была в 2,5 раза чаще, чем у пациенток 2-й группы ( $p > 0,05$ ) и в 1,7 раз чаще, чем у пациенток 3-й группы ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует либо

о неэффективности проведенного ранее лечения, либо об остающихся модифицируемых факторах риска развития пролиферативных процессов в эндометрии.

Несмотря на отсутствие достоверных различий при анализе частоты миомы матки и аденомиоза в группах пациенток, общая частота данных заболеваний у пациенток 1-й группы (50,0 %;  $n = 15$ ) была в 2,5 раза чаще, чем во 2-й (20,0 %;  $n = 6$ ;  $p < 0,05$ ) и в 1,3 раза чаще, чем в группе контроля (34,6%;  $n = 9$ ;  $p > 0,05$ ).

Мы выявили, что у пациенток с ПЭ воспалительные заболевания шейки матки и влагалища в анамнезе встречались в 4,0 и 3,5 раза чаще, чем у больных 1-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й группы ( $p > 0,05$ ), а также частота внутриматочных манипуляций в анамнезе (по поводу аборта, неразвивающейся беременности и пролиферативного заболевания эндометрия) в 2,2 раза чаще (66,7%;  $n = 20$ ) по сравнению с группой контроля (34,6%;  $n = 9$ ) (ОР = 3,78; 95%-й ДИ 1,25–11,45) ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании экстрагенитальная патология (заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочевыделительной системы) наблюдалась в 63,3% ( $n = 19$ ) пациенток 1-й группы, в 60,0% ( $n = 18$ ) – 2-й группы и в 76,9% ( $n = 20$ ) – 3-й группы ( $p > 0,05$ ). Чаще всего выявлялась анемия различной степени выраженности. Так у пациенток 1-й группы анемия была чаще 4 и 5,2 раза, чем у больных 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й групп ( $p < 0,05$ ) соответственно. Такую высокую частоту анемии у данной категории пациенток можно объяснить особенностями менструации (у них статистически значимо выявлялись обильные менструальные кровотечения и аномальные маточные кровотечения).

Общая частота встречаемости эндокринных заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, гипотиреоза, СПКЯ) у пациенток 1-й группы была в 4,5 и 3,9 раза выше, чем у больных 2-й и 3-й групп соответственно ( $p < 0,05$ ), что подтверждает эндокринную теорию развития ГЭ (ОР = 9,18; 95%-й ДИ 1,83–46,05).

В нашем исследовании всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза. Нами не было выявлено статистически значимых различий в объеме матки у обследованных пациенток с патологией эндометрия и контрольной группы. Медиана уровня М-эхо в 1-й группе составила 7,9 мм [IQR 5,8–12]; во 2-й – 8,0 мм [IQR 5,2–11], в 3-й – 7,9 мм [IQR 5–11]. Показатели М-эхо в исследуемых группах не имели статистически значимых различий, ввиду того, что часть пациенток поступала в стационар после завершённого кровотечения, а часть – сразу после выявления патологии эндометрия по данным УЗИ.

На основании патоморфологического исследования биоптатов эндометрия после РДВ было выявлено, что у всех пациенток 1-й группы эндометрий представлен ГЭ без атипии. Во 2-й группе у 28 пациенток (93,3%) был обнаружен железисто-фиброзный полип, и у 2 пациенток (6,7%) – железистый полип эндометрия. У пациенток 3-й группы в 38,6% (n = 10) выявлен эндометрий в фазе пролиферации, у 61,5% (n = 16) – в фазе неполноценной секреции. Следовательно, у 30,2% (n = 26) пациенток проведение гистероскопии, РДВ являлось гипердиагностикой пролиферативных процессов эндометрия, основанной только лишь на данных УЗИ.

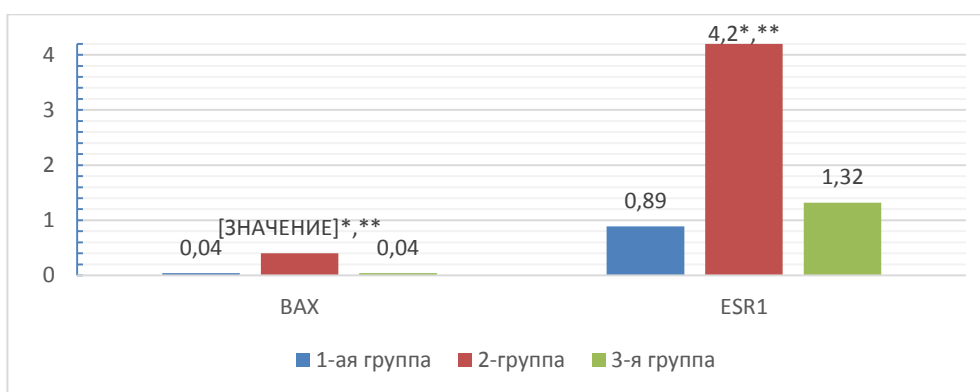
Обращает на себя внимание, что у 19 пациенток (63,3%) 2-й группы была выявлена лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация стромы, свидетельствующая о наличии хронического эндометрита, что статистически значимо чаще по сравнению с 1-й (20%, n = 6) и 3-й группой (19,2 %; n = 5, p < 0,05) (OR = 7,25; 95%-й ДИ 2,13–24,72).

Учитывая полученные результаты по клинической характеристике обследуемых групп, можно сделать вывод, что пациентки с гиперплазией эндометрия имеют следующие клиничко-анамнестические особенности: высокая частота аномальных маточных кровотечений в анамнезе (23,33%), обильные маточные кровотечения (63,33%), обменно-эндокринные (сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, СПКЯ) заболевания (43,33%).

Для пациенток с полипами эндометрия характерно наличие воспалительных заболеваний влагалища и цервикального канала в анамнезе в 26,67% наблюдений, внутриматочных манипуляций в анамнезе в 66,7% наблюдений (в 2,2 раза чаще по сравнению с группой контроля) и наличие хронического эндометрита в 63,3% наблюдений.

В рамках нашего исследования у всех пациенток был проанализирован уровень экспрессии Ki-67, VEGF, TGF- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , PTEN, BAX, BCL-2, и рецепторов ESR1, PGR. Установлено, что снижение экспрессии PTEN делает клетки менее чувствительными к апоптогенным стимулам, следовательно, может привести к пролиферации эндометрия (Думановская М. Р. и др., 2011; Núria Eritja et al., 2021). С усилением выраженности пролиферативного процесса в эндометрии, экспрессия BCL-2 снижается (Чернышова А. Л., 2016).

По результатам обследования оказалось, что наибольший уровень экспрессии ESR1 отмечался в группе с ПЭ. Медиана экспрессии ESR1 составила 4,2 [IQR 2,6–4,6], что в 4,7 раз выше, чем у пациенток с ГЭ и в 3,2 раза выше, чем у пациенток без патологии эндометрия ( $p < 0,05$ ), так же в этой группе отмечалось повышение экспрессии BAX в 10 раз (Рисунок 1).



**Примечание :** \* –  $p < 0,05$  при сравнении 2-й группы с 1-й группой \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении 2-й группы с 3-й группой

**Рисунок 1 – Медианы экспрессии м-РНК ESR1 и BAX в исследуемых группах**

Возможно, гиперэкспрессия уровня м-РНК ESR1 в полипах эндометрия говорит о высокой гормональной чувствительности, что совпадает с данными

Armando A. et al. (2014). В то же время высокий уровень BAX свидетельствует о высокой апоптической активности.

Таким образом, можно предположить, что полученные нами данные свидетельствуют о нарушении клеточного гомеостаза и десинхронизации процессов апоптоза и пролиферации.

Известно, что BAX является стимулятором клеточной гибели, и его концентрация значительно повышена в секреторной фазе цикла, когда апоптоз превалирует и когда увеличена экспрессия прогестероновых рецепторов (Кондратьева П. Г., Соколов Д. И. и др., 2009).

Однако нами не обнаружена корреляция между PGR и BCL-2, но установлена заметная положительная корреляционная связь между ESR1 и BAX, BCL-2 (от 0,5 до 0,7).

Хронический эндометрит, выявленный у 63,3 % пациенток с полипами эндометрия, возможно, индуцирует быстрое деление клеток и способствуют увеличению концентрации свободных радикалов, которые впоследствии могут повредить ДНК.

Нами установлено повышение уровня ФНО-а в 6,0 раз у пациенток с полипами эндометрия по сравнению с 1-й группой и в 3 раза выше, чем у пациенток 3-й группы (0,03 [IQR 0,005–0,033], 0,005 [IQR 0,003–0,02], 0,01[IQR 0,0–0,02]) соответственно. Данный факт подтверждает воспалительную теорию развития ПЭ.

Высокая экспрессия провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления вероятно активируют такие факторы как VEGF и Ki-67 (Voronov E., 2014; Huakan Zhao et al., 2021), повышение которых нами также установлено у пациенток 2-й группы (в 1,9 раз выше 0,25[IQR 0,12–0,26] по сравнению с 1-й группой 0,13 [IQR 0,09–0,17] и в 1,3 раза выше по сравнению с 3-й группой 0,19 [IQR 0,11–0,26]).

Влияние молекулярно-генетических факторов на развитие гиперпластических процессов эндометрия устанавливалось методом логистической бинарной регрессии факторов (Таблица 1). Согласно

полученным нами результатам, у пациенток с гиперплазией эндометрия, статистически значимыми предикторами, являются PTEN, BCL-2 и VEGF, однако при ROC анализе BCL-2 не показал свою прогностическую ценность, несмотря на высокую чувствительность 93,1.

Отрицательные значения Beta для данных факторов говорит о том, что чем меньше экспрессия, тем выше вероятность развития гиперплазии эндометрия. Полученные нами данные позволяют предположить, что низкий уровень VEGF характерен для доброкачественного процесса в эндометрии.

**Таблица 1 – Статистически значимые результаты логистической бинарной регрессии молекулярно-генетических факторов в 1-й и во 2-й группах**

| Предикторы гиперплазии эндометрия | Коэффициенты регрессии |                   |       |                |       |          |
|-----------------------------------|------------------------|-------------------|-------|----------------|-------|----------|
|                                   | Beta                   | Std. Err. of Beta | B     | Std. Err. of B | t(46) | p-level  |
| VEGF*                             | -0,79                  | 0,30              | -1,75 | 0,67           | -2,58 | 0,013189 |
| PTEN*                             | -0,34                  | 0,16              | -0,19 | 0,08           | -2,14 | 0,037375 |
| BCL-2**                           | -0,81                  | 0,24              | -9,21 | 2,80           | -3,28 | 0,002005 |
| Предиктор полипов эндометрия      |                        |                   |       |                |       |          |
| BAX*                              | 0,42                   | 0,22              | 8,09  | 4,30           | 1,88  | 0,046329 |

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

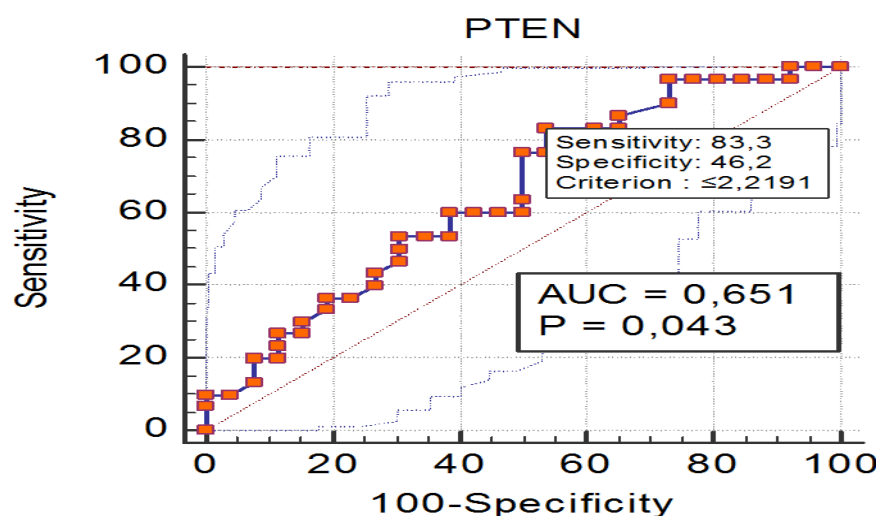
При логистической бинарной регрессии молекулярно-генетических факторов в группе пациенток с полипами эндометрия статистически значимым предиктором являлся BAX, однако при ROC анализе BAX также не показал свою прогностическую ценность.

Таким образом, проведенный ROC анализ выявил, что VEGF и PTEN могут быть использованы для проведения прогноза развития ГЭ.

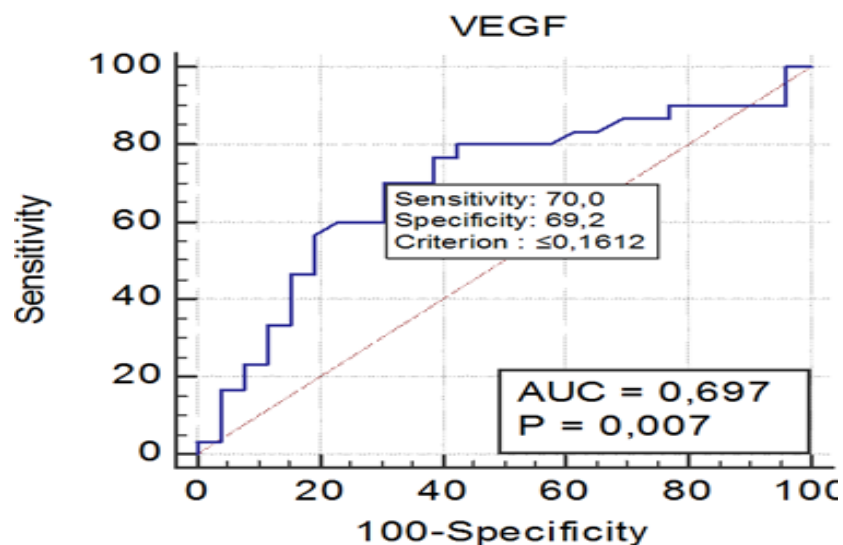
Чувствительность модели для м-РНК PTEN составила – 83,3, специфичность – 46,2. VP – 64,1%, 95%-й ДИ 47,2–78,8. NPV – 70,5%, 95%-й ДИ 44,0–89,7.  $P = 0,043$  (Рисунок 2).

Чувствительность модели для м-РНК VEGF составила – 70,0, специфичность – 69,2. VP – 72,4; 95%-й ДИ 52,77–87,27. NPV – 66,6%; 95%-й ДИ 46–83,46).  $P = 0,007$  (Рисунок 3).

Резюмируя результаты проведенного нами исследования, можно сделать вывод, что в патогенезе гиперплазии эндометрия ведущую роль играет снижение экспрессии PTEN, VEGF. Гиперплазию эндометрия без атипии можно диагностировать у пациенток при экспрессии PTEN в эндометрии менее 2,2 (чувствительность метода 83,3%, специфичность – 46,2%), и при экспрессии VEGF менее 0,16 (чувствительность метода – 70,0%, специфичность – 69,2%).



**Рисунок 2 – Чувствительность и специфичность определения PTEN в качестве диагностики гиперплазии эндометрия**



**Рисунок 3 – Чувствительность и специфичность определения VEGF в качестве диагностики гиперплазии эндометрия**

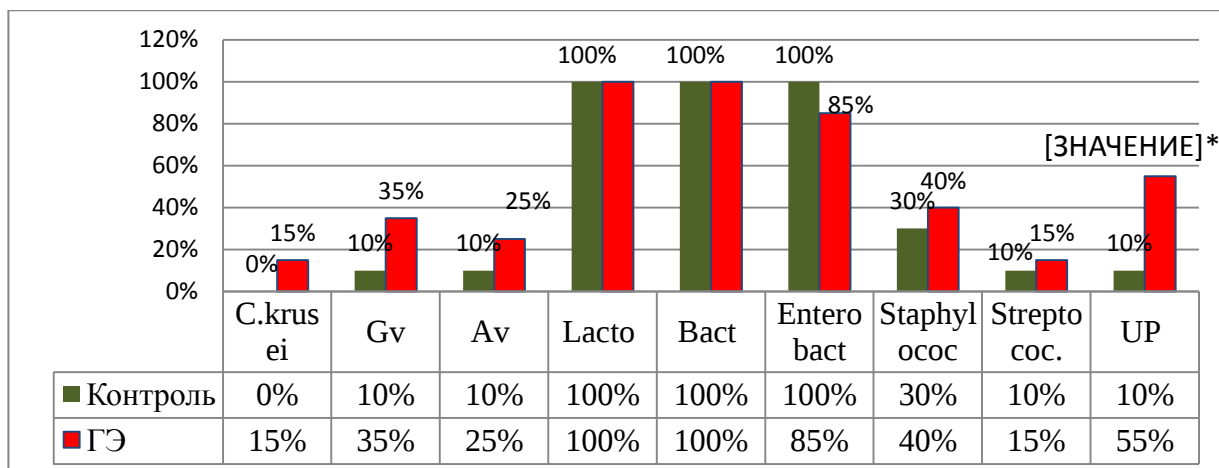
В патогенезе полипов эндометрия ведущую роль играет нарушение апоптоза на фоне лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации эндометрия, а также гиперэкспрессия ESR1.

Микробиоту влагалища и полости матки оценивали у 20 пациенток с гиперплазией эндометрия, у 20 пациенток с полипами эндометрия и у 20 пациенток без пролиферативного процесса в эндометрии. Представители условно-патогенной флоры были обнаружены во всех группах, однако концентрация условно-патогенной флоры во влагалище у пациенток с патологией эндометрия превышала таковую у пациенток контрольной группы (Таблица 2).

**Таблица 2 – Концентрация различных бактерий во влагалище у пациенток исследуемых групп**

| Представители микробиоты<br>влагалища | Концентрация различных бактерий во<br>влагалище у пациенток исследуемых групп |            |            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|                                       | 1-я группа                                                                    | 2-я группа | 3-я группа |
| <i>Ureaplasma parvum</i> (ГЭ/мл)      | 5,1                                                                           | 5,8        | 4,4        |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> (ГЭ/мл)  | 7,0                                                                           | 6,9        | 6,55       |
| <i>Atopobium vagine</i> (ГЭ/мл)       | 7,2                                                                           | 7,0        | 6,85       |
| Стафилококки (ГЭ/мл)                  | 4,0                                                                           | 5,1        | 3,1        |
| Стрептококки (ГЭ/мл)                  | 6,3                                                                           | 6,4        | 4,7        |
| Бактероиды (ГЭ/мл)                    | 4,0                                                                           | 3,0        | 3,1        |
| Энтеробактерии (ГЭ/мл)                | 3,6                                                                           | 3,2        | 3,6        |
| Лактобактерии (ГЭ/мл)                 | 6,6                                                                           | 6,1        | 7,6        |

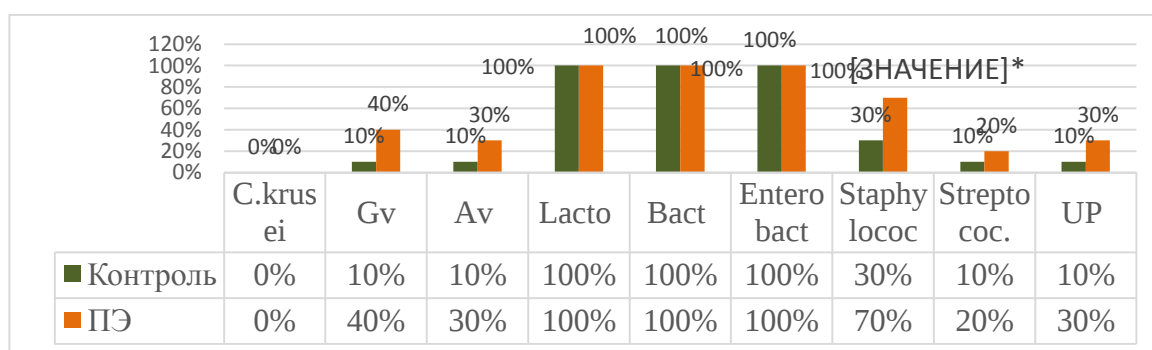
В 1-й и во 2-й группах отмечается повышение концентрации условно патогенной флоры на фоне снижения лактобактерий по сравнению с группой контроля. Полученные данные статистически не значимые. Обращает на себя внимание, что у пациенток с гиперплазией эндометрия статистически значимо встречалась *Ureaplasma parvum* во влагалище по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ; Рисунок 4).



**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  при сравнении данных 1-й группы с 3-й группой

**Рисунок 4 – Распределение микробиоты влагалища у пациенток с гиперплазией эндометрия и в группе контроля**

У пациенток с полипами эндометрия статистически значимо встречался стафилококк по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ , Рисунок 5).



**Примечание:** \* –  $p < 0,01$  при сравнении 2-й группы с 3-й группой

**Рисунок 5 – Распределение микробиоты влагалища у пациенток с полипом эндометрия и в группе контроля**

Нарушение микробиоты влагалища по типу бактериального вагиноза в 1-й группе встречалось у 25,0% ( $n = 5$ ) пациентов, во второй группе у 20,0% ( $n = 4$ ), а в группе контроля только у 10,0% пациенток ( $n = 2$ ).

Во всех группах, в 100% случаев микробиота полости матки была представлена лактобактериями, бактероидами, энтеробактериями, *Gardnerella vaginalis* и *Ureaplasma parvum*, условно-патогенная флора встречалась так же в группе контроля, но с меньшей концентрацией (Таблица 3).

**Таблица 3 – Концентрация различных бактерий в полости матки у пациенток исследуемых групп**

| Представители микробиоты             | Концентрация различных бактерий в полости матки |            |            |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|------------|
|                                      | 1-я группа                                      | 2-я группа | 3-я группа |
| <i>Ureaplasma parvum</i> (ГЭ/мл)     | 2,9                                             | 3,1        | 2,3        |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> (ГЭ/мл) | 5,2                                             | 3,2        | 2,7        |
| Бактероиды (ГЭ/мл)                   | 5,9                                             | 5,2        | 4,3        |
| Энтеробактерии (ГЭ/мл)               | 3,4                                             | 3,3        | 3,1        |
| Лактобактерии (ГЭ/мл)                | 4,5                                             | 4,1        | 5,3        |

В 1-й и во 2-й группах в полости матки отмечается повышение концентрации условно патогенной флоры на фоне снижения лактобактерий по сравнению с группой контроля. Полученные данные статистически не значимые.

Мы определили статистически значимые положительные и отрицательные корреляционные зависимости, между концентрацией изученных представителей микробиоты влагалища у пациенток с ГЭ и экспрессией молекулярно-генетических факторов (Таблица 4).

**Таблица 4 – Статистически значимые, сильные корреляции между микробиотой влагалища и экспрессией молекулярно-генетических факторов у пациенток с гиперплазией эндометрия**

| Корреляция между микробиотой влагалища и молекулярно-генетическими факторами | Коэффициенты корреляции |         |            |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|------------|
|                                                                              | Spearman R              | t(N-2)  | p-level    |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> и PGR                                           | -0,6                    | -2,5    | 0,035183** |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> и VEGF                                          | -0,7                    | -2,7    | 0,024206*  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> и TGF-b                                         | -0,8                    | -3,7    | 0,005456** |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> и PTEN                                          | -0,7                    | -2,7    | 0,024206*  |
| <i>Ureaplasma parvum</i> и BAX                                               | 0,48165                 | 2,45790 | 0,023225*  |

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$

Анализируя полученные нами ранее данные, свидетельствующие о том, что PTEN и VEGF обладают хорошей прогностической ценностью, и

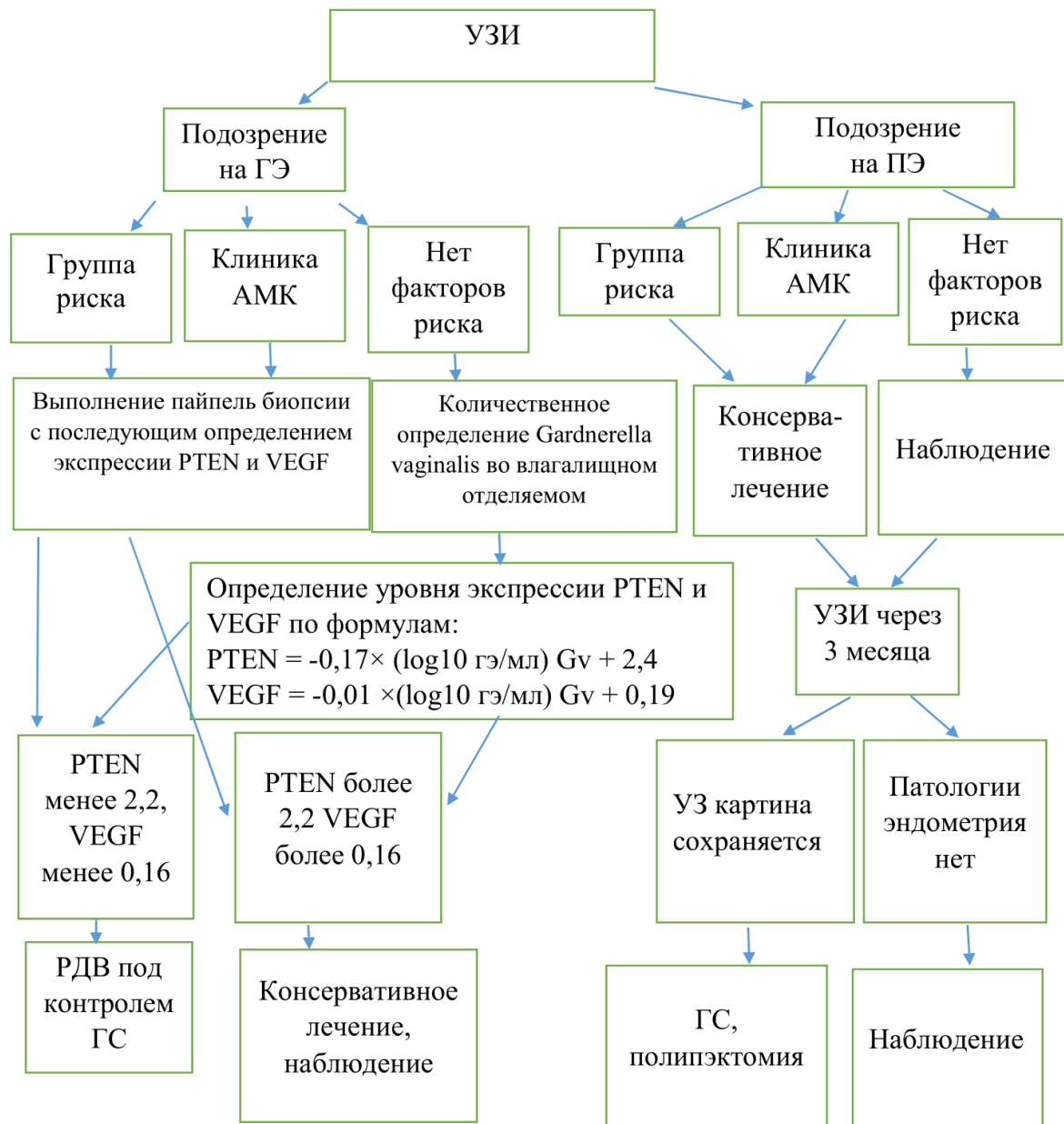
обнаруженная умеренная статистически значимая корреляция между *Gardnerella vaginalis* и PTEN ( $p = 0,02$ ) и *Gardnerella vaginalis* и VEGF ( $p = 0,02$ ) позволили нам составить математическую модель прогнозирования экспрессии данных генов по уровню *Gardnerella vaginalis* во влагалище:

$$PTEN = -0,17 \times (\log_{10} \text{ гЭ/мл}) Gv + 2,4;$$

$$VEGF = -0,01 \times (\log_{10} \text{ гЭ/мл}) Gv + 0,19.$$

Между микробиотой полости матки и экспрессией генов пролиферации и апоптоза у пациенток с ГЭ выявлены слабые положительные корреляционные связи между лактобактериями и PGR ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,011$ ), лактобактериями и Ki-67 ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,015$ ), бактероидами и PGR ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,012$ ), бактероидами и Ki-67 ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,003$ ), бактероидами и ESR1 ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,033$ ), энтеробактериями и TGF- $\beta$  ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,004$ ).

В результате нашей работы выработана модель прогнозирования гиперплазии эндометрия по уровню экспрессии PTEN и VEGF, а также тактика ведения пациентов с полипами эндометрия, внедрение которой в практику работы акушера-гинеколога позволит снизить количество необоснованных вмешательств у пациенток репродуктивного возраста с подозрением на патологию эндометрия (Рисунок 6).



**Рисунок 6** – Алгоритм диагностики доброкачественных процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста

Исходя из полученных нами результатов, мы заключили, что микробиота репродуктивного тракта влияет на пролиферативную и апоптическую активность в эндометрии, поддерживая баланс пролиферативной и антипролиферативной системы, а изменения микробиоты (повышение концентрации условно-патогенной флоры, снижение лактобактерий) является индикатором неблагополучия эндометрия.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективным направлением по теме данной диссертационной работы является поиск новых молекулярно-генетических и микробиологических предикторов гиперпластических процессов эндометрия, изучение их эффективности на этапе дооперационной диагностики гиперплазии эндометрия.

### **Выводы**

1. Больные с гиперплазией эндометрия имеют следующие клиничко-анамнестические особенности: высокая частота аномальных маточных кровотечений в анамнезе 23,3% (в 7 раз чаще по сравнению с группой контроля) (ОР = 7,61; 95%-й ДИ 0,87–66,67), обильные менструальные кровотечения 63,3% (в 2,4 раза чаще) (ОР = 3,89; 95%-й ДИ 1,27–11,86), обменно-эндокринные заболевания (СД 2-го типа, гипотиреоз, СПКЯ) 43,3% (в 4,5 раза чаще) (ОР = 9,18; 95%-й ДИ 1,83–46,05), а для пациенток с полипами эндометрия характерно наличие воспалительных заболеваний влагалища и цервикального канала в анамнезе 26,7% (в 4 раза чаще по сравнению с группой контроля) (ОР = 4,67; 95%-й ДИ 1,92–11,35), внутриматочных манипуляций в анамнезе 66,7% (в 2,2 раза чаще по сравнению с группой контроля) (ОР = 3,78; 95%-й ДИ 1,25–11,45)) и хронический эндометрит (ОР = 7,25; 95%-й ДИ 2,13–24,72).

2. У 30,2% пациенток после гистологического исследования соскобов, полученных путем раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии отсутствовала патология эндометрия, следовательно, оперативное лечение было необоснованным, и, повышало риск возможных осложнений, связанный с расширением цервикального канала и кюретажа.

3. В патогенезе гиперплазии эндометрия ведущую роль играет снижение экспрессии PTEN, VEGF и Bcl-2: гиперплазия эндометрия без атипии выявляется при PTEN менее 2,2 (чувствительность метода 83,3%, специфичность – 46,2%) и при VEGF менее 0,16 (чувствительность метода – 70,0, специфичность – 69,2). У пациенток с ПЭ в ткани полипов выявлено

увеличение уровня экспрессии BAX (в 10 раз выше у пациенток 2-й группы по сравнению с 3-й группой) и ESR1 (в 3,1 раз выше по сравнению с группой контроля), на фоне хронического эндометрита, что свидетельствует о ведущей роли нарушения апоптоза в патогенезе полипов эндометрия.

4. У пациенток с гиперплазией эндометрия и полипами эндометрия во влагалище и в полости матки отмечается увеличение концентрации и частоты встречаемости условно-патогенной флоры на фоне снижения лактобактерий в 1,2 раза у пациенток с гиперплазией эндометрия, и в 2 раза – у пациенток с полипами эндометрия. Микробиота репродуктивного тракта влияет на пролиферативную и апоптотическую активность в эндометрии.

5. Определение уровня экспрессии PTEN и VEGF в эндометрии у пациенток репродуктивного периода с подозрением на патологию эндометрия позволит снизить количество необоснованных инвазивных внутриматочных манипуляций (РДВ).

### **Практические рекомендации**

1. Пациенток с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе, с обильными менструальными кровотечениями, с обменно-эндокринными заболеваниями (СД 2-го типа, гипотиреоз, СПКЯ), с воспалительными заболеваниями влагалища и цервикального канала в анамнезе и с внутриматочными манипуляциями в анамнезе следует выделять в группу риска развития пролиферативных процессов в эндометрии.

2. У пациенток репродуктивного возраста, особенно нерожавших, с аномальными маточными кровотечениями возможно проведение динамического наблюдения, если в эндометрии, полученном при пайпель-биопсии уровень экспрессии PTEN выше 2,2 и VEGF выше 0,16.

3. Целесообразно применение неинвазивных методик – определение показателей PTEN и VEGF по уровню *Gardnerella vaginalis* во влагалище с использованием следующих формул:

$$PTEN = -0,17 \times (\log_{10} \text{ гз/мл}) Gv + 2,4;$$

$$VEGF = -0,01 \times (\log_{10} \text{ гз/мл}) Gv + 0,19.$$

4. В целях оптимизации диагностики гиперплазии эндометрия без атипии и избежания неоправданных инвазивных диагностических манипуляций у пациенток репродуктивного периода целесообразно использовать разработанный нами алгоритм.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Якубова (Саламова), К. К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы) / Ю. Э. Доброхотова, К. К. Якубова// **РМЖ «Медицинское обозрение»**. – 2019. – № 10. – С. 14–16.

2. Якубова (Саламова), К. К. Особенности микробиоты репродуктивного тракта у пациенток с гиперплазией эндометрия // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Материалы XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием – 2019. – Киров, 4–5 апреля 2019 г. – № 1. – С. 40–41.

3. Yakubova, K. K. Genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism among patients with endometrial hyperplasia / Y. E. Dobrokhotova, I. A. Lapina, L. A. Ozolinya, L. V. Saprykina, I. I. Grishin, M. V. Gavrillov // *Clinical Research and Trials*. – 2017. – № 3 (2). – С. 1–4.

4. Саламова, К. К. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Л. В. Сапрыкина, А. М. Рамазанова [и др.] // **РМЖ. Мать и дитя**. – 2021. – № 4 (2). – С. 124–129.