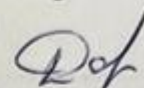


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Медико-профилактический факультет с отделением биологии
Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

На правах рукописи

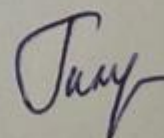


Рахматова Гульфая Фирдаусовна

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭНДОМЕТРИЯ В
ПРЕДКЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Научный руководитель:

зав.кафедрой ФПМ, кандидат медицинских наук, доцент

 И.А.Гимранова

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	27
2.1. Характеристика групп обследования	27
2.2. Клинические данные.....	27
2.3. Гистологические методы.....	28
2.4. Микроморфометрические методы.....	32
2.5. Статистические методы.....	36
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1. Результаты исследования клинического материала.....	38
3.2. Результаты гистологических исследований соскоба эндометрия.....	41
3.3. Результаты микроморфометрического анализа	51
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	55
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
ВЫВОДЫ.....	61
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТЛ -аланинаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон
ГЭ – гиперплазия эндометрия
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖСС - железисто-стромальное соотношение
ИМТ – индекс массы тела
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МГТ - менопаузальная гормонотерапия
МНО - международное нормализованное отношение
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс.
ПЭ – полипы эндометрия
РНК - рибонуклеиновая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
EIN - endometrial intraepithelial neoplasia
ER – estrogen receptor
PR – progesterone receptor
SNP – single nucleotide polymorphism

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Пременопауза – естественный процесс постепенного снижения вплоть до полного истощения функции яичников. Менопаузальный период делится на три фазы: пременопауза, менопауза и постменопауза. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года [12].

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев – средней или тяжелой степени выраженности. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39% до 47%, у женщин в постменопаузе - от 35% до 60%. У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы менопаузального синдрома или атрофии [55]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов вульвовагинальной атрофии. Хотя большинство симптомов не опасны для жизни, они могут оказывать негативное влияние на качество жизни.

Проблема гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе является актуальной в связи с высокой распространенностью. Трудностью также является отсутствие специфических и патогномоничных симптомов, а в патоморфологической практике четких критериев дифференциальной диагностики [14]. Длительно протекающие гиперпластические процессы, особенно без лечения, могут стать триггером для развития злокачественных процессов. Наблюдается увеличение числа случаев рака тела матки, а возникновение на фоне рецидива гиперплазии эндометрия отмечается в 20-30% случаев [3,15]. Пациентки возрастной группы от 40 до 50 лет имеют наибольшую выявляемость миомы матки в сочетании с другими патологиями, такими как эндометриоз и гиперпластические процессы.

Но чаще всего в пери- и постменопаузальном периоде патологические процессы протекают бессимптомно, а риск развития новообразований

выше, особенно при наличии кровотечений и рецидивов гиперпластических процессов в эндометрии. Вышеперечисленные процессы составляют основу актуальности изучения данной тематики.

Степень разработанности темы. Климактерический период и менопауза это два термина, которые используются для характеристики клинических изменений у женщины, объединенные снижением функции яичников. В литературе и клиниках можно часто услышать “симптомы менопаузы” и “симптомы климакса”. В глобальном понимании термин “менопауза” используется чаще, чем “климактерический период”, но первое понятие относится к конкретному событию прекращения менструаций, а второе к постепенному изменению функции яичников. Предклимактерический или пременопаузальный период характеризуется гормональными изменениями системы “гипоталамус-гипофиз-яичники-матка”, приводит к ухудшению качества жизни, метаболическим изменениям и повышению риска развития хронических заболеваний у женщины.

При анализе отечественной и зарубежной литературы большое внимание уделяется различным патологиям, которые возникают в предклимактерическом периоде. К таким относится гиперпластические процессы эндометрия, аденомиозы и аномальные маточные кровотечения, а также миома матки, которая может возникнуть из единственной генетически измененной мезенхимальной стволовой клетки под влиянием половых гормонов. Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин в пременопаузе по всему миру [59]. По данным литературы почти у 70-80% женщин развивается данная патология. Зачастую миома матки сочетается с аномальным маточным кровотечением и аденомиозом. При этом отмечается, что 70% всех консультаций в пременопаузе, связаны с аномальным маточным кровотечением и наличием миомы матки. Современные методы исследования, такие как трансвагинальное УЗИ, являются незаменимым

инструментом для измерения толщины и структуры эндометрия, а также органических причин как лейомиома или злокачественное новообразование. Увеличение толщины в перименопаузальном периоде требует гистопатологической оценки эндометрия [11, 32]. Патоморфологический анализ эндометрия остается золотым стандартом для оценки неопластических процессов, гиперплазий, метаплазий, а также изменений, вызванных приемом гормональных препаратов и функциональных нарушений эндометрия [58].

Перспективным остается обобщение накопленных знаний с выстраиванием алгоритмов скрининга женщин в перименопаузальном периоде, диагностики патологий при их обнаружении, поиска критериев патоморфологической диагностики и соответствующего лечения или корректировки в последующем

Цель исследования: Изучить клинические и гистоморфологические особенности эндометрия у женщин предклимактерического периода.

Задача исследования:

1. Провести анализ биопсийных препаратов эндометрия у женщин предклимактерического периода
2. Сравнить данные клинических исследований при различных патологиях эндометрия
3. Провести микрофотометрический анализ эндометрия при различных патологиях
4. Выявить корреляционную зависимость между морфометрическими параметрами и патоморфологическими данными у женщин предклимактерического периода

Новизна исследования: Впервые был проведен комплексный анализ клинического, лабораторно-инструментального, патоморфологического метода исследования женщин предклимактерического периода с микрофотометрической характеристикой. Женщины перименопаузального

периода часто имеют сочетанную патологию — миому матки и гиперпластические изменения эндометрия.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Климактерический период — это естественный процесс снижения фертильности женщины. В течение всей жизни женщины количество фолликулов в яичниках уменьшается и постепенно происходит полное прекращение их созревания и роста, следовательно, выработка половых гормонов - эстрогена и прогестерона - снижается. Это приводит к изменениям в организме женщины, что внешне проявляется нарушениями в менструальном цикле — все это называется климактерическим синдромом [3].

Менопаузальный период делится на три фазы: пременопауза, менопауза и постменопауза. Эти фазы связаны с циклическими колебаниями гормональной функции женского организма [13].

Перименопауза — это период времени, включающий несколько лет до прекращения менструаций и один год после их прекращения. В этот период жизни женщины функция яичников снижается. Последняя менструация считается менопаузой. Она определяется ретроспективно после отсутствия менструаций в течение одного года. Средний возраст наступления менопаузы составляет 51 год.

Период между первыми клиническими и эндокринологическими признаками снижения функции яичников и менопаузой называется стадией пременопаузы. У большинства женщин эта стадия начинается после 45 лет и длится примерно 5-6 лет. Однако эти цифры весьма изменчивы и зависят от наследственных факторов, образа жизни и состояния здоровья женщины.

Вступление в фазу пременопаузы сопровождается характерными признаками, обусловленными изменениями гормонального фона. Одним из наиболее очевидных симптомов является нерегулярность менструального цикла. Менструации могут стать более редкими, обильными или, напротив, скудными. Нередко наблюдаются проявления

вазомоторной симптоматики, в частности, приливы — внезапное ощущение жара, особенно в верхней части тела, сопровождающееся потливостью и покраснением кожи.

К другим распространенным симптомам относятся нарушения сна, внезапные изменения настроения, такие как раздражительность или тревожность, снижение либидо. В период перименопаузы могут проявляться и физиологические изменения, в том числе сухость кожи, потеря эластичности и увеличение веса. Эти симптомы являются нормальной частью переходного периода в жизни женщины и объясняются колебаниями уровня гормонов.

На этапе перименопаузы нарушается алгоритм, регулирующий работу всех уровней репродуктивной системы. На продолжительность перименопаузы и возраст наступления менопаузы влияет уменьшение количества функциональных элементов в яичниках. К 45 годам количество примордиальных фолликулов составляет около 10 000, а к менопаузе их число уменьшается примерно до 1 000. Это свидетельствует об ускорении процессов атрезии фолликулов и гибели яйцеклеток. Уменьшается количество гранулезных слоев и тека-клеток в фолликулах, снижается синтез эстрогенов, в первую очередь эстрадиола. Дистрофические изменения в строме происходят медленнее, что позволяет сохранять секрецию андрогенов (андростендиона, тестостерона) в течение длительного времени. Примечательно также, что с возрастом количество рецепторов к гонадотропинам в яичниках уменьшается, что приводит к снижению чувствительности к действию ЛГ и ФСГ. Это сопровождается повышенной секрецией этих гормонов. В гипоталамо-гипофизарной системе происходит прогрессирующее снижение чувствительности к эстрогенам. Это приводит к нарушению механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, что в свою очередь приводит к отсутствию овуляторного выброса ЛГ и ФСГ. Кроме того, нарушается циркадный ритм секреции ГнРГ, а также циклическая

выработка гонадотропинов с увеличением их количества. К моменту наступления менопаузы уровень ФСГ увеличивается в 14 раз, а ЛГ - в 3 раза на фоне снижения эстрадиола.

По мере приближения менопаузы характеристики менструального цикла претерпевают изменения. Фолликулярная фаза может стать короче или длиннее, а лютеиновая фаза может стать недостаточной. Кроме того, все чаще встречаются ановуляторные циклы. Только у 10 % женщин с наступлением пременопаузы сохраняется присущая им продолжительность менструального цикла; у остальных наблюдается изменение его длины. При нормальном физиологическом течении пременопаузального периода все изменения в функциях репродуктивной системы происходят постепенно, завершаясь гипоестрогенемией и прекращением менструаций.

Постменопаузальный период — это период жизни женщины после менопаузы. Он составляет значительную часть жизни женщины, более трети. Помимо симптомов, появившихся в период пременопаузы, могут наблюдаться: истончение и сухость слизистых оболочек влагалища, увеличение риска урогенитальных инфекций, увеличение риска остеопороза. После прекращения менструаций в репродуктивной системе женщины быстро развиваются инволюционные процессы, что связано с резким снижением уровня эстрадиола. В постменопаузальном периоде основным эстрогеном является эстрон, который образуется экстрагонадально в результате ароматизации андрогенов в клетках жировой ткани. Биологическая активность эстрогена значительно ниже, чем у эстрадиола. В течение первых трех-пяти лет постменопаузы во всех органах репродуктивной системы происходят атрофические изменения. Матка сокращается примерно в два раза, мышечные элементы замещаются соединительной тканью. В яичниках сохраняются единичные фолликулы, а слизистая оболочка влагалища истончается. Очевидно, что дефицит эстрогенов играет определенную роль в процессе старения женского

организма, учитывая, что множество тканей и органов обладают соответствующими гормональными рецепторами [1]

В предклимактерическом периоде эндометрий проходит через значительные изменения под воздействием биологических колебаний уровня гормонов, характерных для переходного периода к менопаузе. В период перименопаузы с незначительной продукцией эстрогенов яичниками и прекращением секреции прогестерона наблюдаются также гипопластическая слизистая тела матки и эндометрий без признаков функциональной активности.

Гипопластическая слизистая тела матки (рисунок 1) отличается наличием морфологических критериев стадии пролиферации с различным функциональным состоянием железистого компонента. Железы - разной формы, с преобладанием прямых с узким просветом, распределены преимущественно неравномерно, в части желез - эпителий пролиферативного типа, в других - без признаков функциональной активности. Митозы в железистом эпителии в переменном числе, нередко единичные или отсутствуют. Отмечается тенденция к преобладанию стромального компонента; строма относительно плотная, состоит в основном из мелких фибробластоподобных клеток, васкуляризация слабая.

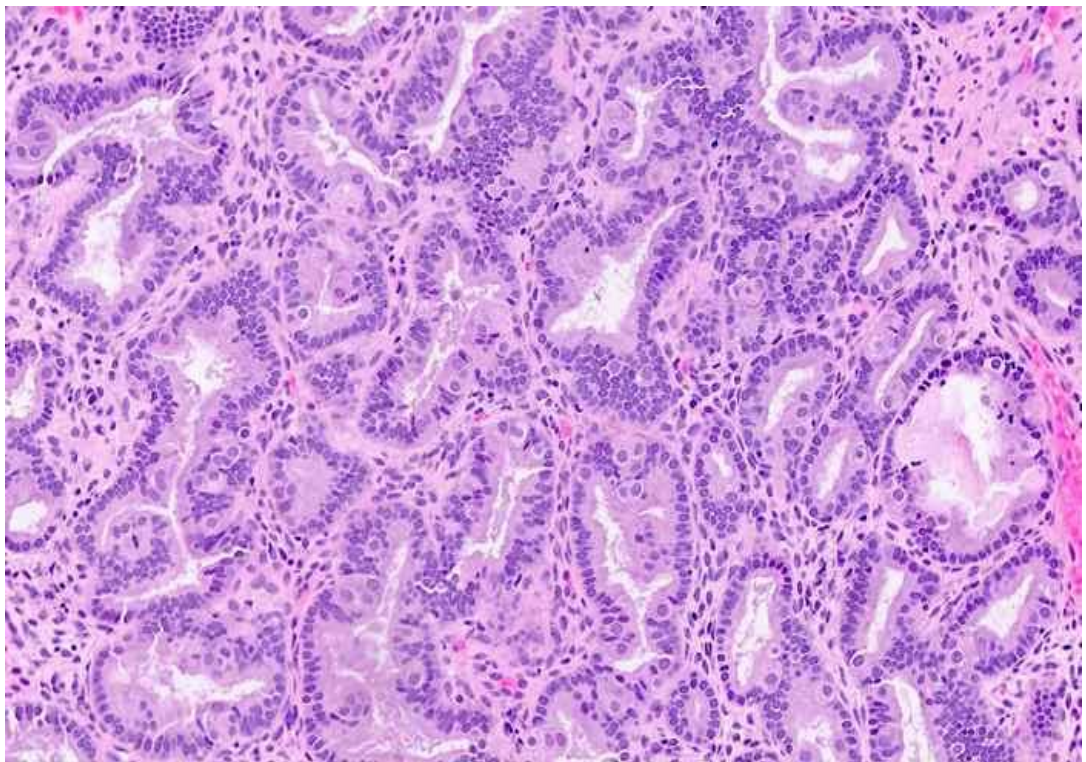


Рисунок 1 - Гипопластическая слизистая тела матки

В клиническом отношении данная морфологическая картина нередко наблюдается в соскобах слизистой тела матки на фоне олигоменореи у женщин с климактерическими кровотечениями. При этом в соскобе, произведенном после прекращения кровотечения, или в эндометрии удаленной матки можно наблюдать инфильтрацию лимфоцитами с примесью гистиоцитов и сидерофагов.

Эндометрий без признаков функциональной активности (рисунок 2) относительно небольшой толщины. Поверхностный эпителий кубический; железистый и стромальный компоненты имеют сходство с таковыми в эндометрии ранней или средней стадии пролиферации, при этом железы с узким просветом отличаются тенденцией располагаться параллельно поверхности слизистой тела матки; клетки однорядного железистого эпителия - с ядрами, расположенными на разном уровне. Подобный эпителий называют индифферентным (в отличие от пролиферативного и секреторного типа). Одним из характерных признаков является отсутствие митозов в эпителии желез и строме, которая состоит из мелких

фибробластоподобных клеток. Следует отметить, что под воздействием экзогенной стимуляции гормонами (циклическая заместительная гормонотерапия) в эндометрии без признаков функциональной активности возможно восстановление циклических изменений, наблюдаемых в слизистой тела матки на протяжении менструального цикла.

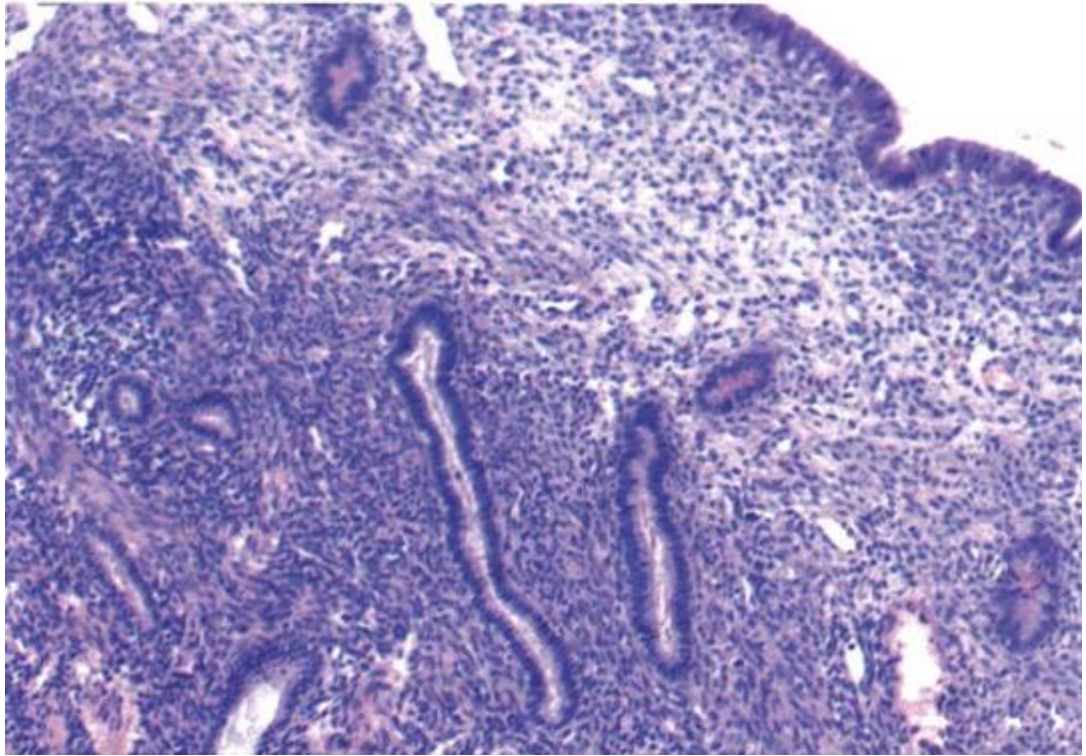


Рисунок 1 - Эндометрий без признаков функциональной активности

При ановуляции с различной выраженностью и длительностью секреции эстрогенов и регрессии персистирующих фолликулов можно наблюдать эндометрий стадии пролиферации, гиперплазию без атипии и атипическую гиперплазию, гипопластическую слизистую тела матки.

Слизистая тела матки стадии пролиферации (рисунок 3) характеризуется наличием желез разной формы с переменным функциональным состоянием железистого эпителия.

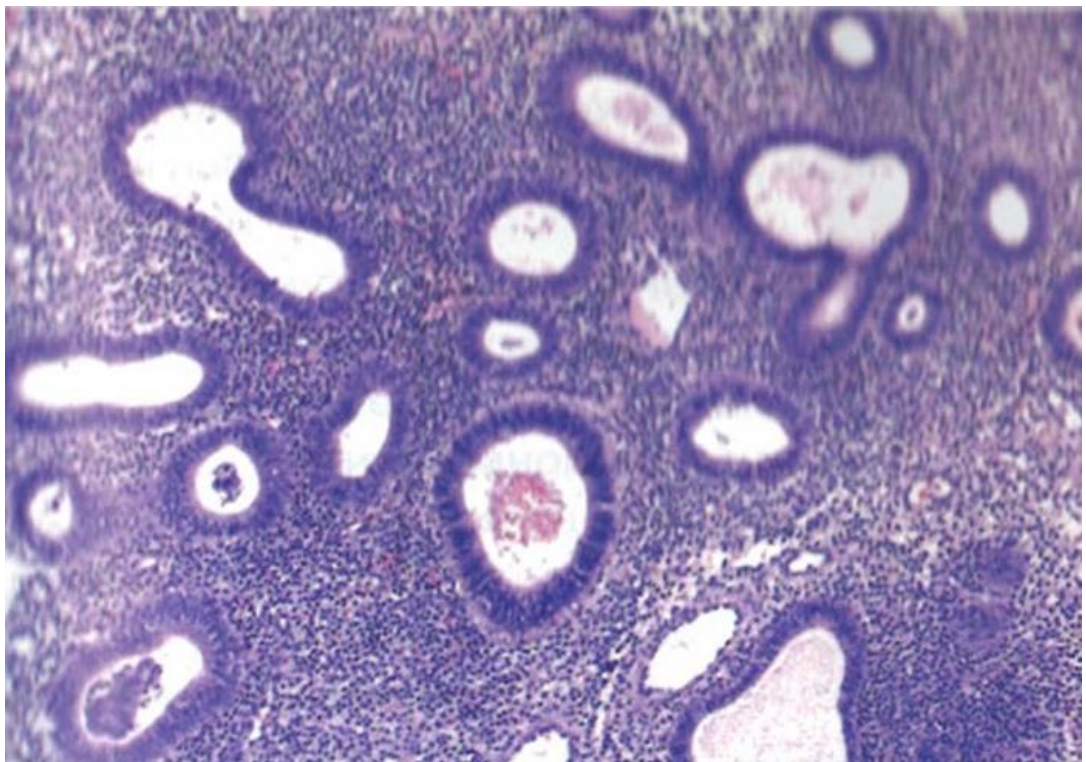


Рисунок 2 - Слизистая тела матки стадии пролиферации

Поверхностный эпителий кубический, в прямых маточных железах с узким просветом - однорядный, в слабо извитых железах - многорядный цилиндрический, темнокрашенное ядро занимает большую часть клетки, в кистозно-расширенных железах (последние единичны) - преимущественно кубический и уплощенный. В эпителии отдельных желез имеются митозы, однако митотическая активность низкая. Строма преимущественно компактная, состоит из мелких фибробластоподобных клеток, местами с нерезким отеком, небольшим числом лимфоцитов. Сосуды развиты слабо. Другими словами, морфологическая картина не соответствует ни одной из стадий пролиферации, свойственных нормальному менструальному циклу. Фактически слизистая тела матки представляет собой «мозаику» из структурных особенностей ранней, средней и поздней стадий пролиферации, на отдельных участках - с тенденцией к развитию изменений типа гиперпластического процесса [11].

Эти возрастные особенности слизистой тела матки влияют на состояние ткани эндометрия и могут иметь различные клинические

последствия, например такие как аномальные кровотечения, миома матки, гиперплазия эндометрия, полипы матки.

Аномальное маточное кровотечение – это любое отклонение менструального цикла от нормы, включающее изменения регулярности и частоты менструаций, продолжительности кровотечения или количества теряемой крови. Это расстройство может включать в себя различные виды кровотечений, такие как меноррагия (очень обильные и продолжительные месячные), метроррагия (непредсказуемые кровотечения вне менструального цикла), менизметроррагия (комбинация меноррагии и метроррагии), а также другие формы кровотечений и нарушения цикла [6].

По данным разных авторов частота встречаемости данной патологии среди пациенток гинекологического профиля составляет до 50–60% в перименопаузальном периоде и достигает максимальных значений в постменопаузе. По данным ряда популяционных исследований распространенность АМК достигает 35%. Более, чем половина женщин репродуктивного возраста сталкивается с АМК хотя бы один раз в жизни в то время, как только четверть из них обращаются за врачебной помощью. АМК характеризуется увеличением продолжительности менструаций, величины кровопотери или учащением эпизодов кровотечения. Это приводит к анемии, сопровождается чувством усталости, недомогания, снижению качества жизни. Данные симптомы приводят не только к ухудшению соматического и репродуктивного здоровья, приводя к снижению качества жизни.

АМК может быть связано с:

- 1) заболеваниями вульвы: доброкачественные (кисты, кондиломы, ангиокератома, папулезные высыпания и др.) и злокачественные новообразования;
- 2) заболеваниями влагалища: доброкачественные (киста гартнера протока, полип, аденоз влагалища) и злокачественные

новообразования; инфекционными поражениями (вагинит, бактериальный вагиноз);

3) заболевания шейки матки: доброкачественные (полип, эктопия цилиндрического эпителия, эндометриоз) и злокачественными процессами; инфекционными поражениями (цервицит);

4) заболеваниями тела матки: доброкачественные (миома матки, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, аденомиоз), злокачественные (аденокарцинома, саркома) новообразования; инфекционными поражениями (эндометрит); нарушением процессов фолликулогенеза (ановуляция);

5) заболеваниями придатков матки: перекрут придатков матки, воспалительные заболевания верхнего отдела генитального тракта, разрыв кисты яичника, рак маточной трубы, рак яичника;

6) экстрагенитальные заболевания: инфекция мочевых путей, колит, геморрой, рак мочевого пузыря;

7) системной патологией;

8) травматическими повреждениями половых органов;

9) связанные с ятрогенными факторами;

10) связанные с употреблением лекарственных препаратов;

11) неклассифицированные (прочие) заболевания.

Согласно выше представленной классификационной системы, разработанной экспертами FIGO в 2011 году, основные причины АМК рассматриваются с позиций наличия или отсутствия органической патологии матки [2].

Миома матки является наиболее распространенными солидными гинекологическими доброкачественными опухолями матки. Они возникают в результате разрастания клона одной клетки в миометрии. Из-за своей гормональной природы миомы в основном поражают женщин в репродуктивном возрасте, крайне редко встречаются до менархе и обычно регрессируют после менопаузы. Частота заболевания среди женщин

репродуктивного возраста достигает 70%. Средний возраст выявления миомы матки 32- 34 года, а пик заболеваемости приходится к началу менопаузы [8].

До 70% миом протекают бессимптомно и могут быть случайно диагностированы во время рентгенологических процедур, проводимых по другим показаниям. Они не требуют лечения или частого наблюдения. Симптоматические миомы, в зависимости от их размера и расположения в матке, могут проявляться целым рядом симптомов, включая тазовое давление, боли в спине или животе, чувство полноты, аномальные маточные кровотечения (АМК), дисменорею, симптомы со стороны мочевого пузыря или кишечника (частота мочеиспускания или запоры), а также сексуальную дисфункцию. Они также могут быть связаны с бесплодием и другими неблагоприятными акушерскими исходами. У женщин с миомами наблюдаются такие неблагоприятные акушерские исходы, как повышенный риск преждевременных родов, кесарева сечения, предродовых кровотечений, неправильного предлежания плода и ограничения роста. Несколько исследований показали, что у женщин с фибромиомой в результате сопутствующей симптоматики повышается риск развития эмоционального дистресса, депрессии и тревоги, что может сильно повлиять на качество их жизни [35] .

Факторы риска развития миомы матки:

1) Возраст является значительным фактором риска развития фибромиомы. Частота патологически диагностированных фиброидов увеличивается с возрастом и достигает пика в 50 лет. Миомы не встречаются до начала полового созревания, и их частота снижается с наступлением менопаузы [44].

2) Раса. В два-три раза чаще миома встречается у чернокожих женщин, в то время как частота миомы у испаноязычных, азиатских и белых женщин одинакова. Риск развития фибромиомы в течение жизни (определяемый как совокупный риск развития к 50 годам) составил почти

70 % у белых женщин и >80 % у чернокожих. Если учитывать только клинически значимые фиброиды (матка не менее 9 недель беременности, опухоль не менее 4 см в диаметре или подслизистая лейомиома), то заболеваемость достигает 50 % у чернокожих женщин и 25 % у белых женщин. Данные позволяют предположить, что расовые различия в распространенности и биологическом поведении фиброидов могут быть обусловлены различиями в биосинтезе [28].

3) Генетическая предрасположенность. Ряд генов (например, MED12, HMGA2, CYP1A1 и CYP1B1, BCL-2), протоонкогенов (например, p27 и p53), сигнальных путей (например, PI3K-AKT-MTOR) и эпигенетических механизмов были связаны с этиологией миомы [42, 56, 64]. Хотя считается, что лейомиомы относительно стабильны на хромосомном уровне, примерно 40-50% лейомиом демонстрируют цитогенетические аномалии, включая трисомию 12, перестройки 12q, 6p, 10q и 13q, делеции 7q, 3q и 1p. Наиболее распространенными хромосомными транслокациями в лейомиомах являются t(12; 14) (q14- q15; q23-q24), которые обнаруживаются перед промотором гена АТ-крюка группы высокой подвижности (HMGA2) [47]. Это приводит к сверхэкспрессии HMGA2, что ассоциируется с образованием опухолей. Помимо хромосомных изменений, частым иницирующим событием в миомах являются точечные мутации в ключевых регуляторных генах. Наиболее часто мутирующим геном в лейомиомах матки является MED12 (субъединица 12 медиаторного комплекса), частота мутаций составляет 50-85%. MED12 - регулятор транскрипции, соединяющий регуляторные последовательности ДНК с комплексом инициации РНК-полимеразы II. Инактивация MED12 приводит к повышению уровня трансформирующего фактора роста b (TGF-b), что влияет на гены, кодирующие белки, участвующие в образовании коллагена, и на избыточное образование внеклеточного матрикса (ECM), характерное для фибромиомы [43]. Наконец, в этот процесс вовлечены миРНК - малые (22-25 п.н.) некодирующие РНК,

которые регулируют экспрессию генов путем их сайленсинга с ингибированием трансляции или деградации мРНК. Полученные данные свидетельствуют о том, что миРНК, в частности let-7, 200a, 200c, 93, 106b и 21, играют функциональную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, обороте внеклеточного матрикса, ангиогенезе и воспалении, являясь регуляторами экспрессии генов, что влияет на патобиологию фибромиомы матки. Дальнейшие исследования могут обеспечить будущее применение миРНК в клинической медицине в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней [41].

4) Гормональные факторы. Для роста лейомиомы необходимы как эстрадиол, так и прогестерон. Последние данные свидетельствуют о том, что эстроген оказывает свое действие в первую очередь за счет повышения чувствительности клеток к прогестерону. На стадии фибромиомы количество рецепторов прогестерона повышено [38]. Было показано, что уровень экспрессии PR-B (по данным мРНК) в ткани лейомиомы прямо коррелирует с количеством опухолей и обратно коррелирует с интенсивностью межменструальных кровотечений и дисменореей. Это позволяет предположить, что сигнализация PR-B может способствовать росту лейомиомы, ослабляя при этом клинические симптомы [23]. Предполагается, что поскольку ЛГ имеет общие рецепторы с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ), гормоном, стимулирующим рост матки на ранних сроках беременности, повышение уровня ЛГ в перименопаузальном состоянии может стимулировать рост фибромиомы [18].

5) Другие факторы (ожирение, образ жизни, внешняя среда).

Гиперплазия эндометрия — это состояние, при котором слизистый слой матки (эндометрий) становится толще и претерпевает изменения из-за нарушений в гормональном балансе, что может вызвать аномалии в менструальном цикле. Гиперплазия эндометрия может быть лечебной или прогрессирующей, и увеличивает риск развития рака эндометрия. Лечение

гиперплазии может включать гормональную терапию или хирургическое вмешательство для удаления избыточных клеток, чтобы предотвратить возможные осложнения. Частота ГЭ составляет - 133 случая на 100 000 женщин-лет, при этом максимум (386 на 100 000 женщин-лет) приходится на возраст 50-54 года, минимум (6 на 100 000 женщин-лет) - на возраст до 30 лет [7].

Гиперпластические процессы в эндометрии являются пролиферативными и могут привести к развитию рака матки при отсутствии лечения. Последние годы отмечается увеличение числа случаев рака тела матки, что делает его одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у женщин. Почти каждая треть женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия сталкивается с развитием инвазивного рака тела матки [4].

Две разные системы обычно используются для классификации гиперплазии эндометрия, схемы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и интраэпителиальная неоплазия эндометрия (EIN — endometrial intraepithelial neoplasia). Система классификации ВОЗ, которая является наиболее широко признанной системой, использует клеточную сложность, скопление эндометриальной железы и наличие цитологической атипии для классификации патологий как простой или сложной гиперплазии, с атипией или без нее. Сложность системы классификации ВОЗ привела к совершенствованию альтернативной системы. Диагностические критерии EIN разработаны с учетом выявленных корреляций между гистопатологией и клиническими исходами. Случаи классифицируются по EIN на основе скопления архитектурных желез, измененной цитологии и максимальной линейной размерности поражения, превышающей 1 мм, исключая при этом рак и имитацию. Система классификации EIN может быть легко применена к обычным окрашенным участкам гематоксилин-эозином и является более воспроизводимой, помогая врачам выбрать варианты лечения [26]. Однако EIN не получила широкого распространения в нашей стране, так как не

имеет соответствий с морфологической классификацией, предложенной ВОЗ, и для ее практической реализации необходимо применение компьютерной морфометрии [16].

Факторы риска развития гиперплазии эндометрия [10]:

1) Менструальные:

- Раннее менархе и поздняя менопауза;
- Отсутствие родов в анамнезе;
- Хроническая ановуляция;
- Синдром поликистозных яичников — это состояние, связанное с ановуляцией, которая приводит к неконтрольному воздействию эстрогенов на эндометрий;

- Бесплодие эндокринного генеза;
- Опухоли яичников (гранулезоклеточные);

2) Ятрогенные:

- Монотерапия эстрогенами в рамках менопаузальной гормонотерапии (МГТ). Хорошо известно, что у женщин в постменопаузе, принимающих эстрогеновые добавки, повышен риск развития эстроген-индуцированной гиперплазии, если для противодействия активности эстрогенов не используются прогестины. Кроме того, риск развития повышается с увеличением дозы и продолжительности приема эстрогенов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PERI (postmenopausal-estrogen/progestin-interventions) женщины, получавшие только конъюгированный конский эстроген, чаще имели риск развития простой гиперплазии эндометрия (28 % против 1 %). Комбинация конъюгированных эстрогенов с циклическими или непрерывными прогестинами защищала эндометрий от гиперпластических изменений, связанных с терапией только эстрогенами, при этом в группе лечения наблюдалась значительно меньшая частота гиперплазии эндометрия (11,8% против 0%) и карциномы эндометрия (0% против 1%) [40];

- длительная терапия тамоксифеном. Тамоксифен является основным эндокринным препаратом, используемым для лечения рака молочной железы. Подтверждена связь между применением тамоксифена и развитием полипов эндометрия, гиперплазии эндометрия (ГЭ) и аномальных вагинальных кровотечений [61];

3) Коморбидные эндокринные:

- Ожирение;
- Сахарный диабет;
- Гипертоническая болезнь;
- Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак) Женщины могут иметь сложную атипичную гиперплазию в более раннем возрасте и измененный уровень эстрогенов, который влияет на экспрессию генов репарации ДНК [34].

4) Иммунные:

- Нарушение системы цитокинов. Эндометрий имеет сбалансированную систему цитокинов с многочисленными корреляциями на пролиферативной и секреторной стадиях менструального цикла. Воспаление является наиболее важным фактором в большинстве случаев гиперплазии [65];

5) Генетические:

- Гиперплазия ассоциировалась с пониженной продукцией мРНК фактора некроза опухоли- α (TNF- α), ядерного антигена пролиферирующих клеток и эпителиального фактора роста и повышенной продукцией мРНК гена Fas. Экспрессия генов рецептора фактора некроза опухоли 1, интерлейкина-1 β (IL-1 β) и IL-12 снижалась только при железисто-кистозной гиперплазии, а экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) - только при аденоматозной гиперплазии. Выработка IGF-1 индуцируется эстрадиолом и связан с влиянием эстрогенов на рост матки. Рецептор IGF-1 (IGF-1R) экспрессируется на более высоком уровне при гиперплазии эндометрия и раке эндометрия по

сравнению с пролиферативным эндометрием [24]. Кроме того, было показано, что TNF- α экспрессируется в нормальном эндометрии, при простой и сложной гиперплазии, но его уровень снижается при атипической гиперплазии и карциноме эндометрия. Транскрипционный фактор ядерный фактор-кВ также экспрессировался в пролиферирующем эндометрии и при гиперплазии, но его экспрессия была ниже при карциноме [60].

- Наиболее распространенными генетическими изменениями, наблюдаемыми при поражениях эндометрия, включая атипичную эндометриоидную гиперплазию и эндометриоидные карциномы эндометрия, являются микросателлитная нестабильность (MSI), мутации PTEN, мутации K-ras, мутации бета-катенина и мутации PIK3CA. PTEN играет роль в патогенезе поражений эндометрия и может предшествовать развитию MSI. Иммуногистохимическое исследование выявило важную роль генов репарации несоответствия (hMLH1 и hMSH2) в развитии MSI [37]. Сообщалось, что у пациентов с диагностированной гиперплазией наблюдается значительный дисбаланс генома и частые делеции на коротком плече хромосомы 8 [Fabjani и др., 2002]. Дисрегуляция CTNNB1/ β -катенина наблюдается при атипичной гиперплазии [22]. Полиморфизм CYP17 коррелировал с атипией эндометрия и раком. Значительное увеличение частоты генотипа A1/A1 и снижение частоты генотипа A1/A2 наблюдалось у пациенток с атипичной гиперплазией [17]. Была продемонстрирована роль функциональных однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах катехол-О-метилтрансферазы, аполипопротеина E и гемохроматоза при гиперплазии [39].

Полипы эндометрия (ПЭ) - доброкачественные очаговые образования эндометрия, состоящие из желез, фиброзированной стромы и кровеносных сосудов. ПЭ могут иметь размеры от нескольких миллиметров до 2-3 см, располагаться на тонкой ножке или широком основании, быть единичными или множественными. Распространенность

ПЭ составляет от 7,8 до 34,9 % и имеет тенденцию к увеличению к пери- и постменопаузе. Доля ПЭ с атипическими и злокачественными нарушениями, по данным систематических обзоров и мета-анализов, составляет 0,3-5,4%, причем она существенно выше в постменопаузе 2,3-5,4%, чем в пременопаузе -1,1- 1,7%. Риск малигнизации ПЭ повышается с возрастом, достигая максимальных значений в постменопаузе, при наличии АМК, размерах ПЭ более 1,0-1,5 см. Рак эндометрия выявляется у 9% женщин в постменопаузе с ПЭ [9].

Клиническими симптомами полипа эндометрия у женщин репродуктивного возраста являются пред-, пост- и межменструальные кровянистые выделения, гиперполименорея, в постменопаузе - непостоянные кровянистые выделения. У 12,5 % женщин полип эндометрия клинически не проявляется, у части женщин может быть причиной бесплодия. У некоторых женщин клинический диагноз «полип эндометрия» основан на данных УЗИ матки или гистероскопии, однако при исследовании соскоба слизистой тела матки в присланном материале морфологические особенности полипа не наблюдаются [11].

Считается, ПЭ связаны со стимуляцией эстрогена, это может быть результатом повышенной концентрации рецепторов эстрогена (ER), преимущественно ER-альфа в железистых клетках полипов по сравнению с нормальным эндометрием, и снижения экспрессии рецепторов прогестерона (PR) А и В в полипах по сравнению с нормальным эндометрием. Полипы эндометрия содержат как ER, так и PR, и было обнаружено, что концентрация этих рецепторов значительно выше в железистом эпителии в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эпителием [54].

Факторы риска развития полипов эндометрия:

1) Нарушение апоптоза. Сообщалось о роли маркера В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2), который является ингибитором апоптоза, и белка Ki67, который является клеточным маркером пролиферации и митотической

активности клеток. В исследовании было отмечено значительное увеличение экспрессии Bcl-2 в полипах пролиферативной фазы как в железистом эпителии, так и в строме по сравнению с пролиферирующим эндометрием. Однако такого повышения не наблюдалось ни в одном из полипов в секреторной фазе [57]. Локальное повышение экспрессии Bcl-2 в полипах эндометрия может объяснить неспособность полипов подвергаться нормальному циклическому апоптозу и, следовательно, не выводиться из организма во время менструального цикла [46]. Кроме того, исследования показали, что важную роль в патогенезе полипов эндометрия может играть железистый, не зависящий от менопаузы фактор фрагментации ДНК (DFF40), (DFF45) и сверхэкспрессия Bcl-2 [20].

2) Генетические факторы. Цитогенетические исследования показали, что хромосомные аномалии могут играть определенную роль в развитии полипов эндометрия. Полипы эндометрия возникают в результате хромосомных перестроек (транслокаций) в стромальных клетках. Выделены три основные цитогенетически аномальные подгруппы, включающие регионы 6p21-22, 12q13-15 или 7q22. В четвертой подгруппе был обнаружен нормальный кариотип [27].

3) Прием тамоксифена. Тамоксифен оказывает эстрогенное воздействие на матку, и частота возникновения полипов эндометрия у женщин, принимающих тамоксифен, выше, чем у тех, кто его не принимает. Полипы, связанные с приемом тамоксифена, гистологически отличаются от полипов у женщин, не принимающих тамоксифен [25]. Применение тамоксифена снижает уровень ER и повышает уровень PR в этих полипах, а также снижает уровень апоптотических клеток. Эти результаты подтвердили их гипотезу о том, что тамоксифен способствует росту полипов, подавляя апоптоз [45]. Выявлено прямое влияние тамоксифена на апоптоз или косвенного эффекта через механизм, связанный с прогестероном. Однако было установлено, что за патогенез полипов эндометрия отвечают различные механизмы, если в другом

полипоидном эндометрии наблюдается высокая экспрессия антиапоптотического маркера [36].

4) Наличие хронического воспаления в эндометрии. Известно, что тучные клетки инициируют и контролируют воспаление посредством секреции цитокинов и факторов роста [49]. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), ключевой фермент, участвующий в производстве простагландинов в тучных клетках, также была значительно выше в полипах по сравнению с нормальным эндометрием [31]. Воспаление приводит к образованию новых кровеносных сосудов и росту тканей. Количество тучных клеток было в семь раз выше в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием. Секретирующие тучные клетки способны индуцировать или усиливать ангиогенез, что приводит к увеличению плотности кровеносных сосудов [30]. Уровень VEGF и трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF бета-1) был значительно выше в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием. VEGF является ангиогенным фактором, а TGF бета-1 связан с формированием фиброзной ткани, что характерно для полипов эндометрия. Это подтверждается более высокой концентрацией Ki67 (тканевого пролиферативного фактора) в полипах эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием [63].

5) Прочие факторы (ожирение, сахарный диабет, гормонотерапия) [50].

Таким образом, состояние эндометрия в предклимактерическом периоде является ключевым фактором, который должен учитываться специалистами для обеспечения оптимального ухода и здоровья женщин в этом переходном периоде.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика групп обследования

В основу работы положены результаты изучения 70 историй болезни женщин, которым было проведено диагностическое выскабливание с морфологическим исследованием в патологоанатомическом отделении ГКБ № 21 в декабре 2023 года. Критерием включения был возраст (40-49 лет), все данные были обезличены. Всем обследованным проводился комплекс обследований, включающий в себя сбор анамнеза, объективное обследование, лабораторные и функциональные методы исследования, в некоторых случаях оперативное вмешательство, патоморфологическое исследование.

2.2. Клинические данные

Согласно клиническим рекомендациям “Менопауза и климактерическое состояние у женщин” (2021) в диагностике патогномоничными данным являются: 1) анамнестические данные; 2) физикальный осмотр; 3) лабораторные исследования; 4) инструментальные обследования.

При сборе жалоб и анамнеза обращают внимание следующие симптомы: вазомоторные (приливы, повышенная ночная потливость, ознобы), психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания), урогенитальные и сексуальные (зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия), скелетно-мышечные (миалгии, артралгии). Помимо чего сбор анамнеза подразумевает опрос наследственной патологии, акушерского анамнеза, вредных привычек, сопутствующих заболеваний и текущей либо проводимой лекарственной терапии

При физикальном осмотре всем пациенткам рекомендуется проведение визуального осмотра наружных половых органов и бимануального влагалищного исследования для диагностики патологии вульвы, влагалища, шейки матки и органов малого таза [12], визуальное исследование и пальпация молочных желез для диагностики патологии молочной железы [5, 12], измерение окружности талии (ОТ), как ключевого показателя абдоминального/висцерального ожирения [29, 5], и определение массы тела, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ) для диагностики избыточной массы тела и ожирения [53, 29].

Лабораторные исследования включают в себя гормональное обследование (уровень фолликулостимулирующего гормона, тиреотропный гормон, пролактина) [51, 48], определение pH слизистой оболочки влагалища, вагинального секрета. Рекомендуется всем пациенткам проводить цитологическое исследование шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вируса папилломы человека [62].

К инструментальным методам исследования относят рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование, причем проводить ежегодно. Помимо чего общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (уровень глюкозы/гликированного гемоглобина в крови натощак; общий белок; билирубин, креатинин) и анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды).

2.3. Гистологические методы

Фиксация и проводка. Для избегания высыхания, аутолиза и деформации образцы ткани были аккуратно взяты и фиксированы в

формалине. Материал был помещён в стеклянные бюксы и залит 10% забуференным формалином (Биовитрум, РФ) в соотношении 1 часть материал и 20 частей формалина. Фиксация проводилась 48 часов. После материал был помещён в гистологические кассеты и для удаления формалина был промыт в проточной воде в течении одного часа.

Обезвоживание и уплотнение проводилось путем обработки материала в аппарате для автоматической гистологической проводки АГОТ 1 (ЗАО «Орион Медик» Санкт-Петербург РФ) (рисунок 4) в изопропиловом спирте (Биовитрум, РФ) восходящей концентрации (70%, 80%, 96%, 100%). Далее образцы ткани уплотнялись в парафине марки гистомикс (Биовитрум, РФ). Вся проводка в сумме занимала 19 часов.

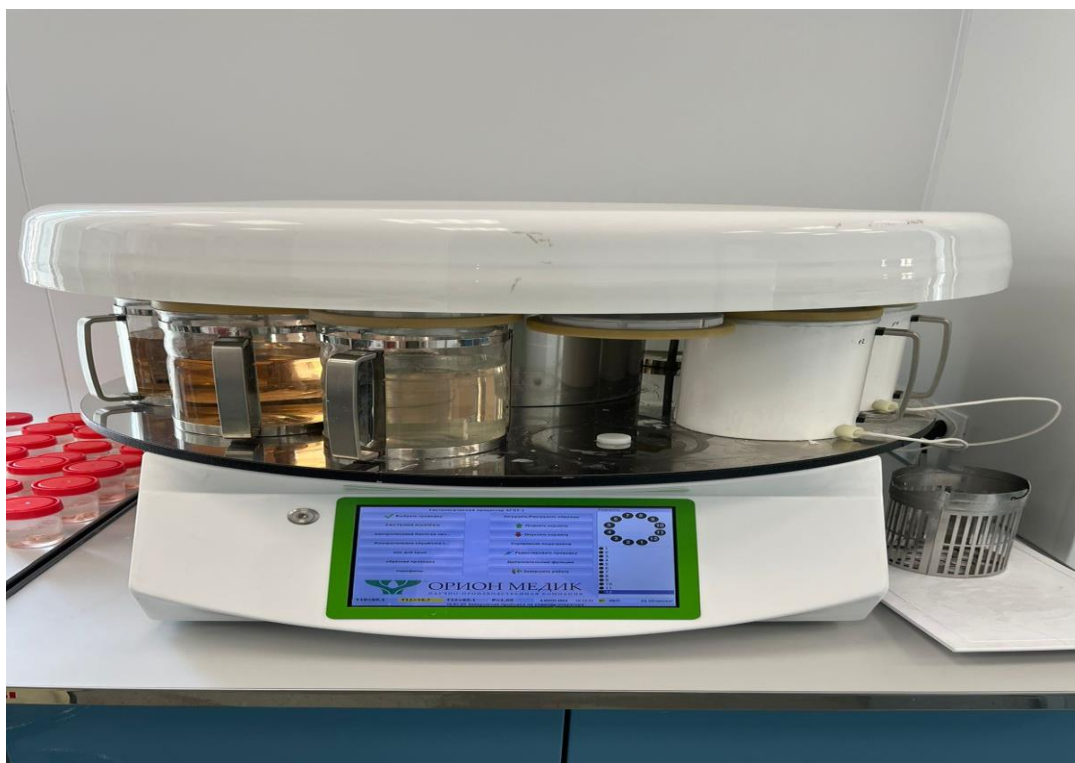


Рисунок 3 - Аппарат для гистологической проводки АГОТ 1 фирмы ЗАО «Орион Медик» Санкт-Петербург РФ

Конечная фаза заливки образцов в парафиновый блок проходила при помощи станции заливки Histostar (Thermo Scientific. Великобритания) (рисунок 5). Гистологические кассеты с пропитанными парафином

образцами вынимали из аппарата для гистологической проводки, ориентировали и помещали в формы, наполненные расплавленным парафином. После этого формы прижимали кассеты и застывший парафиновый блок резко охлаждали до -20°C .



Рисунок 4 - Станции заливки Histostar фирмы Thermo Scientific, Великобритания

Приготовление срезов. Для получения срезов из парафиновых блоков использовали ротационный микротом модели HM340E с системой вылавливания срезов (Thermo Scientific. Великобритания) (рисунок 6). Угол ножа был выставлен на 10° , срезы делали на толщине 4 микрометра и выпрямляли в водяной бане при температуре воды 40°C .



Рисунок 5 - Ротационный микротом модели HM340E с системой вылавливания срезов (thermo scientific. Великобритания)

Затем на чистые предметные стекла, обработанные адгезивной жидкостью (Биовитрум, РФ), переносили срезы. Срезы сушили в термостате при температуре 52°C в течение одного часа.

Окрашивание и заключение под покрывное стекло. Окрашивание стеклопрепаратов проводилось в аппарате GeminiAS (Thermo Scientific. Великобритания) (рисунок 7). Сначала стекла со срезами помещали в орто-ксилол (Балтийский берег, РФ) для удаления парафина. Далее срезы регидратировали в изопропиловых спиртах (Биовитрум, РФ) понижающейся концентрации. После этого срезы были помещены в гематоксилин Histomix (Thermo Scientific. Великобритания), подсинены в водопроводной воде и окрашены в спиртовом эозине (Биовитрум, РФ). Обезвоживание срезов было выполнено в изопропиловом спирте (Биовитрум, РФ). Высветление в орто-ксилоле (Балтийский берег, РФ).



Рисунок 6 - Аппарат для окрашивания стеклопрепаратов GeminiAS
фирмы Thermo Scientific. Великобритания

Для проведения заключения гистологических срезов на предметное стекло наносили несколько капель монтирующей среды «Витрогель» (Биовитрум, РФ), и накрывали покровным стеклом.

2.4. Микроморфометрические методы

Стеклопрепараты были оцифрованы на сканирующем микроскопе Pannoramic 250 FLASH (3DHISTECH Ltd, Венгрия) (рисунок 8).



Рисунок 7 -Pannoramic 250 FLASH фирмы 3DHISTECH Ltd, Венгрия.

Морфометрия отношения желез к строме эндометрия была произведена в последней версии программы QuPath 0.5.1 (США) [21]. с открытым исходным кодом. (рисунок 9). Программа открывалась через значок на рабочем столе.

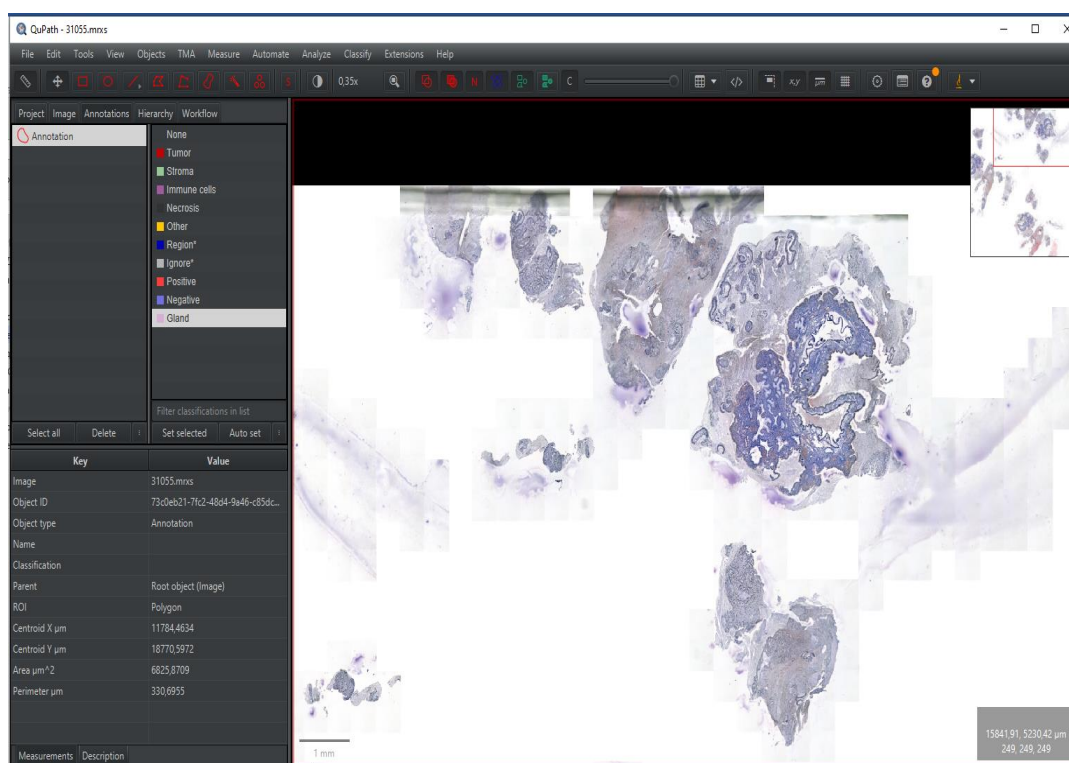


Рисунок 8 - Интерфейс программы QuPath 0.5.1 (США)

Программа открывалась через значок на рабочем столе. Далее открывался файл стеклопрепарата. С помощью базовых классификаторов и инструмента «закрты полигон» была выделена строма препарата (рисунок 10).

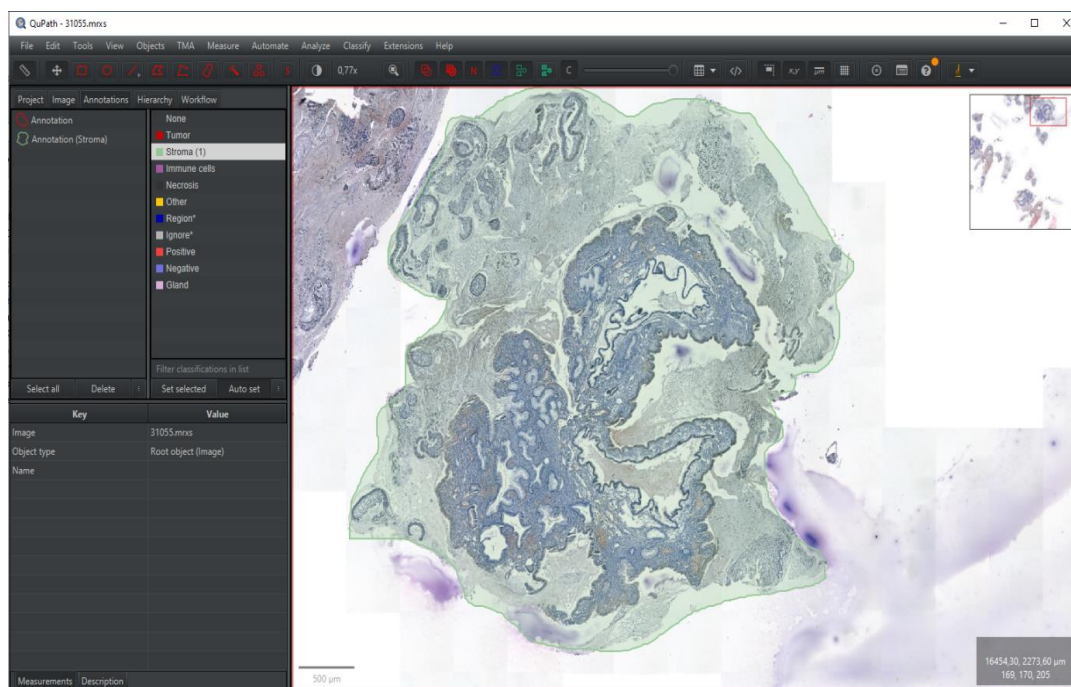


Рисунок 9 - Выделение стромы с помощью программы QuPath 0.5.1 (США)

Используя созданный нами классификатор «Gland» и инструмента «закрытый полигон» произвели измерение желез (рисунок 11).

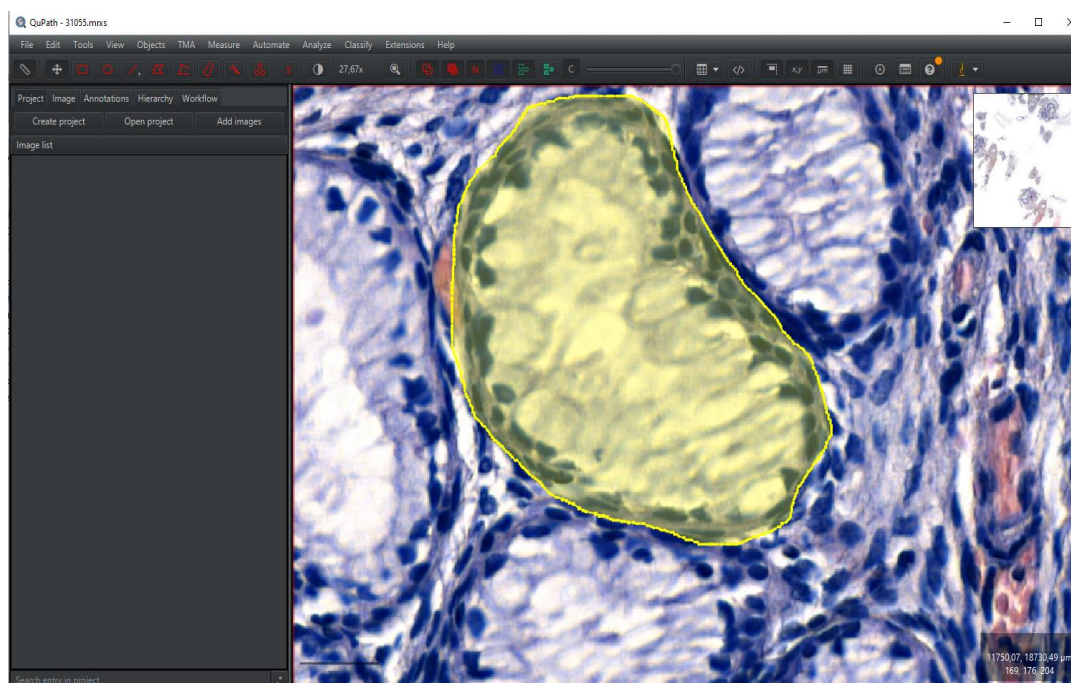


Рисунок 10 - Выделение желез с помощью программы QuPath 0.5.1 (США)

Выгрузку данных аннотаций производили через вкладку «measure» путём копирования измерений и вставлением в таблицу excel Microsoft office 2016 (Microsoft Inc., США) (рисунок 12).

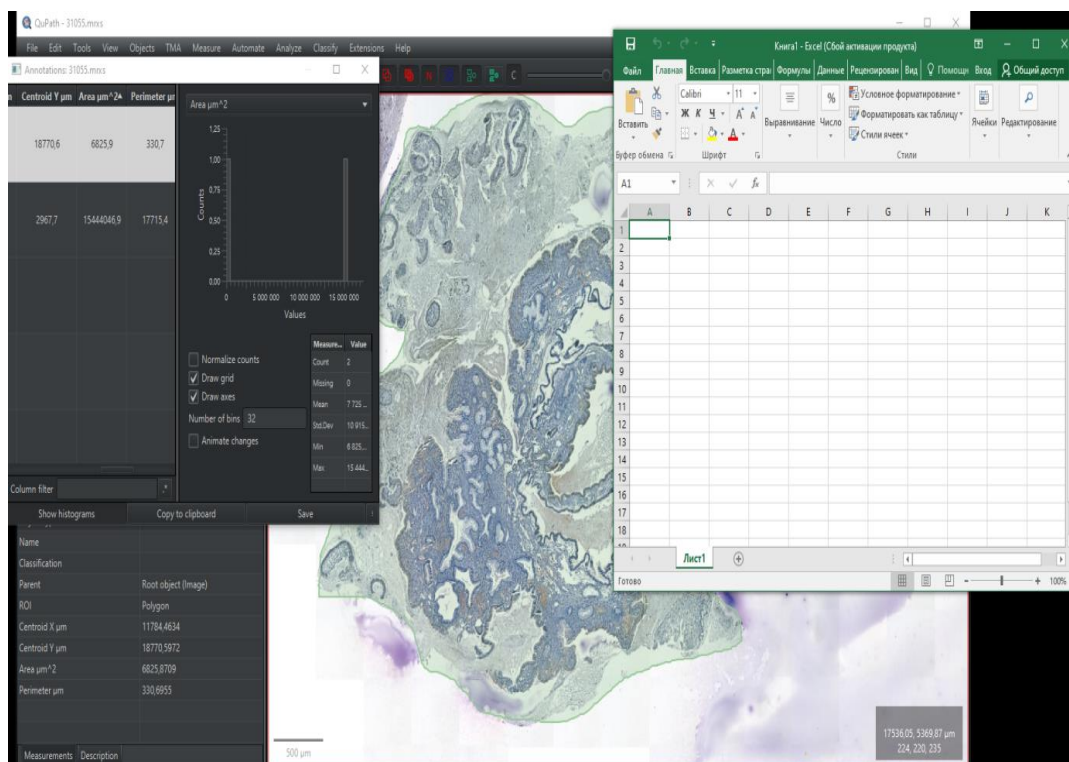


Рисунок 11 - Выгрузка данных из программы QuPath 0.5.1 (США)

2.5. Статистические методы

Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ Excel 2016, «STATISTICA 12.5». Нормальность распределения признаков в статистической выборке определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Далее в расчетах применялись непараметрические методы. Для апостериорных сравнений использовали критерий Манна-Уитни. Показатели выражали в виде медианы Me и межквартильного интервала 25%-75%. В ряде случаев при использовании полуколичественных методов данные для удобства восприятия параллельно представляли в виде средней и среднеквадратичного отклонения $M \pm \sigma$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно ВОЗ менопаузой называется полное прекращение менструаций, обусловленное созреванием фолликулов в яичниках.

Перименопауза – период времени перед менопаузой и один год после менопаузы. В пременопаузе снижается синтез ингибина с усилением секреции ФСГ, что в свою очередь сказывается на продолжительного и гормональных показателей фолликулярной фазы цикла, и частоты ановуляций. Значение эндокринных аспектов состояния “гипоталамус-гипофиз-яичники” имеет важное значение для изменений эндометрия. Нарушение менструального цикла в пременопаузе в виде олигоменореи и аменореи часто носят возрастные особенности, которые не всегда требуют лечебных мероприятий, но необходимы в диагностическом и дифференциальном плане.

3.1. Результаты исследования клинического материала

Все женщины со средним возрастом $43,92 \pm 2,88$ лет обращались в гинекологические отделения клиник города Уфы с жалобами на беспокоящие кровянистые выделения различной интенсивности, боли внизу живота. Некоторые проходили плановый осмотр у гинеколога. В таблице 1 представлены показатели лабораторных методов исследования женщин.

Таблица 1 - Показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограмме у женщин перименопаузального периода ($M \pm m$)

Показатели		Исследуемая группа (n=70)	Норма
Общий	Лейкоциты	$7,24 \pm 2,45$	$4-9 \times 10^9/\text{л}$
	Гемоглобин	$119,28 \pm 17,11$	120-160 г/л

	Эритроциты	4,26±0,45	3,75,1×10 ¹² /л
	Тромбоциты	263,83±59,7	180320×10 ⁹ /л
Биохимия крови	Креатинин	61,21±7,49	44-106 мкмоль/л
	Мочевина	4,20±1,33	2,5 – 8,3 ммоль/л
	АЛТ	16,24±8,87	до 31-37Ед/л
	АСТ	19,06±5,69	до 31-41Ед/л
	Глюкоза	5,28±0,64	3,3-5,5 ммоль/л
	Билирубин общий	10,43±5,5	5-21 мкмоль/л
	Белок общий	68,12±4,59	65-85 г/л
Коагулограмма	МНО	1,15±0,09	0,8-1,2
	Протромбин	87,02±11,58	78-142 %
	Фибриноген	3,25±0,6	2-4 г/л
	АЧТВ	27,5±2,75	25,4-36,9 сек.
	ПТВ	15,02±1,11	9,2 – 15 сек
	ПТИ	86,7±15,7	70-100%

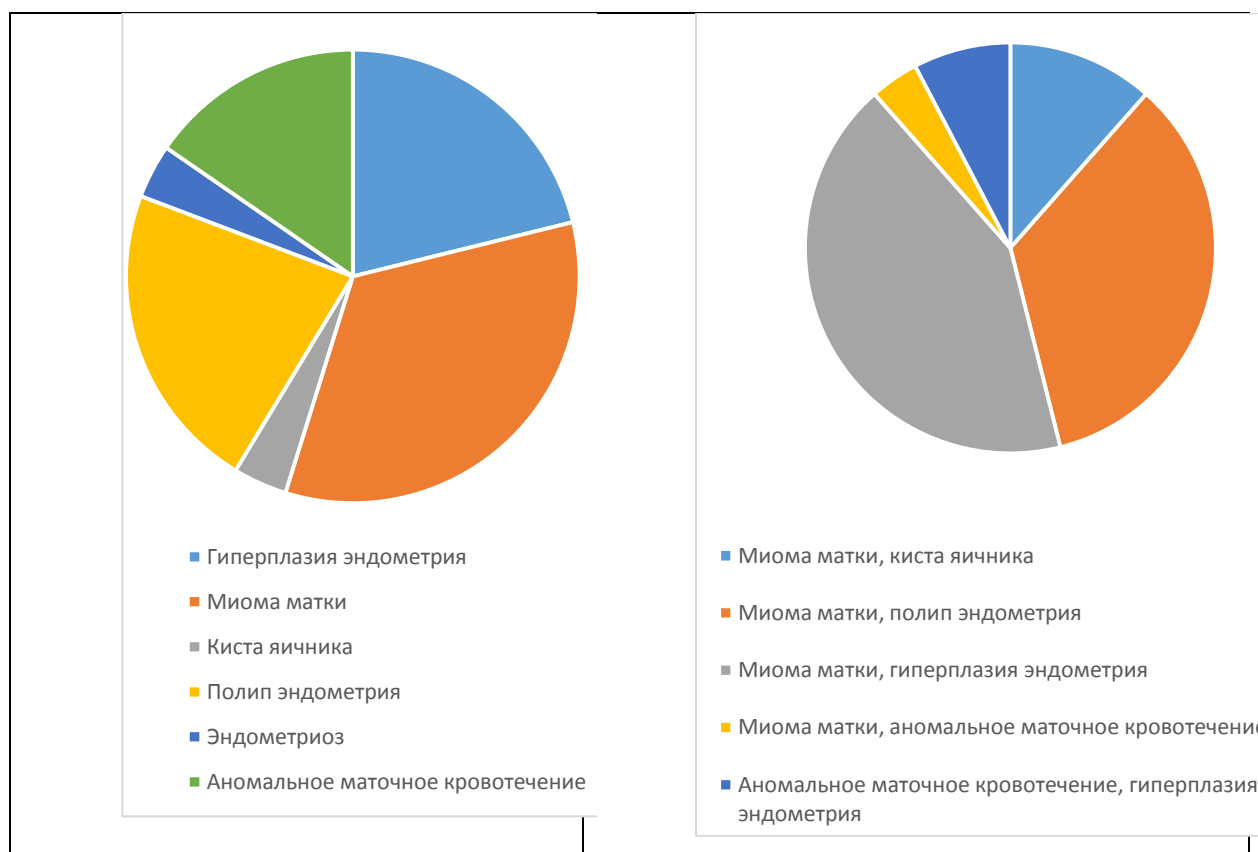
Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспартатаминотрансфераза, МНО - международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс.

При сравнительном анализе с нормальными показателями различия не выявлены. Обращает на себя внимание верхние рефересные показатели в коагулограмме исследуемых. Это может объясняться кровянистыми выделениями у пациенток.

В 12 (17,1%) случаях проводилась УЗИ-диагностика и лишь 1 раз МРТ исследование. После комплекса физикальных исследований, лабораторных и инструментальных методов обследования, проводилось лечебно-диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки в 84,74% и вакуум-аспирация из полости матки в 3,38% случаев. Иными были оперативные вмешательства – лапаротомия по Пфаненштилю (8,47%), гистерорезекция (5,08%), миомэктомия (3,38%).

До получения гистологического заключения на основании сбора анамнеза, различных методов исследования и оперативного вмешательства, были выставлены клинические диагнозы. Результаты распределились следующим образом: *женщины с одним заключением* - миома матки (52,23%), гиперплазия эндометрия (32,83%), полип эндометрия (34,32%), аномальное маточное кровотечение (23,88%), эндометриоз (5,97%); *две патологии* – миома матки + киста яичника (4,47%), полип эндометрия + миома матки (13,43%), гиперплазия эндометрия + миома матки (16,47%), аномальное кровотечение + миома матки (1,49%), аномальное кровотечение + гиперплазия эндометрия (2,98%); *три патологии* – аномальное кровотечение + миома матки + гиперплазия эндометрия (5,97%), аномальное кровотечение + миома матки + эндометриоз (1,49%). Для большей наглядности результаты представлены на рисунке 13.

Рисунок 12 - Распределение частоты встречаемости одного или двух диагнозов



Обращает на себя внимание частота встречаемости миомы матки, как единственной патологии, так и частота при двух и более диагнозов.

3.2. Результаты гистологических исследований соскоба эндометрия

Анализировались гистопрепараты соскобов из полости матки и цервикального канала, в общей сложности было просмотрено 234 стеклопрепарата, где на один случай приходилось в среднем $3,3 \pm 1,1$ стекол.

В большинстве патологоанатомических заключений было доброкачественное узловатое экзофитное образование слизистой тела матки – полип эндометрия. Во многих литературных источниках уточняется, что полипы эндометрия являются наиболее часто встречающимися патологиями у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального периодов [11]. В наших исследованиях железистые

полипы составляют 50,75% в исследованных соскобах. Встречались полипы железистой (рисунок 14), железисто-фиброзной и фиброзной формы, разделяющиеся на основании соотношения и структуры стромального и железистого компонента (рисунок 15). Стоит отметить, что рецидивирующие полипы тела матки в перименопаузе рассматриваются как один из факторов риска аденокарциномы эндометрия.

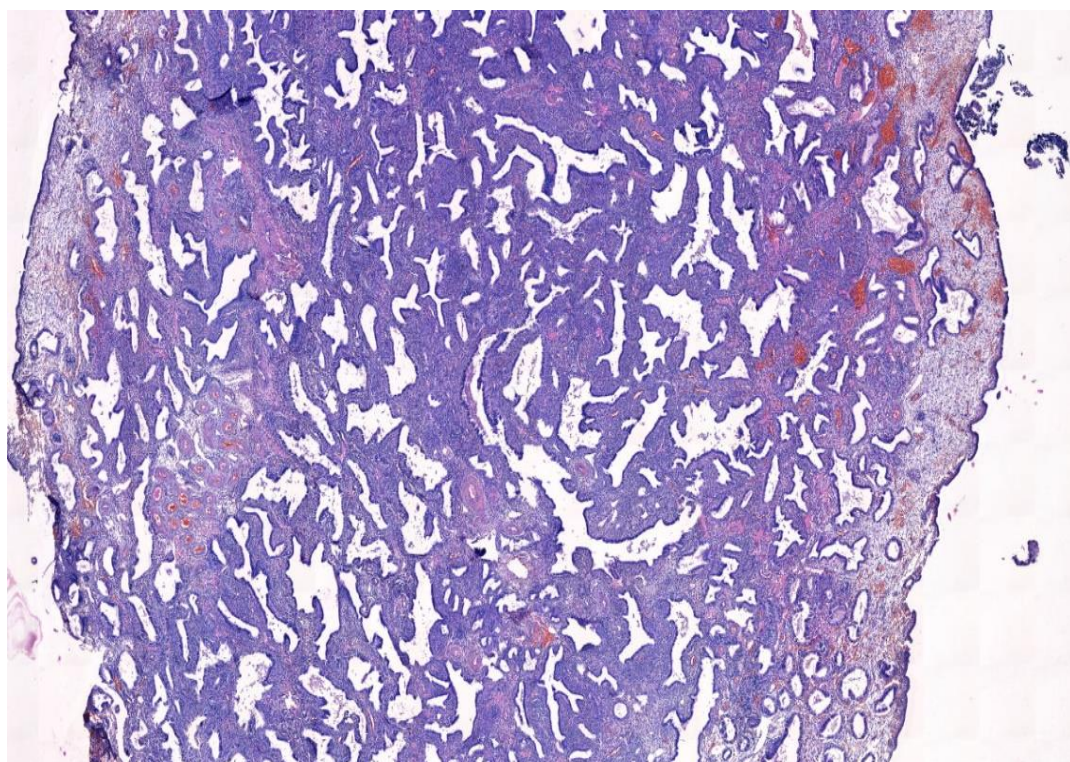


Рисунок 13 - Микрофото железистого полипа теле матки с заметным преобладанием железистого компонента над стромой, в левой части виден сосудистый пучок из сосудов, являющийся сосудистой ножкой полипа.

Окр. гематоксилин-эозин. Ув. х50

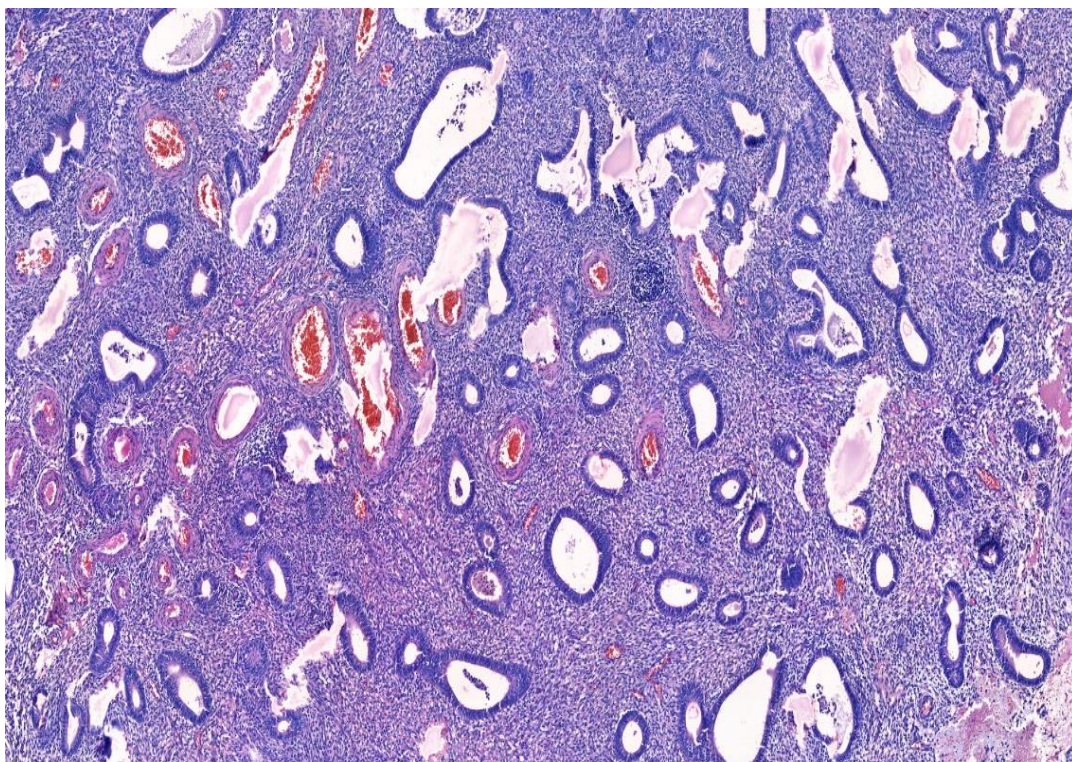


Рисунок 14- Микрофото железистого полипа эндометрия с сосудистой ножкой слева. Железы кистознотрасформированы, эпителий индифферентный, что соответствует базальному типу данного полипа.

Окр. гематоксилин-эозин. Ув. x50

Меньшим процентов встречаемости были гиперпластические изменения эндометрия: железистая гиперплазия эндометрия (15,38%) (рисунок 16), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (3,07%) (рисунок 17). Важным значением при гиперпластическом процессы имеет нарушение эпителиально-мезенхимального взаимоотношения на фоне изменений стероидного воздействия на клеточные элементы эндометрия. При патологоанатомическом исследовании диагностически важными являются наименования “гиперплазия эндометрия без атипии” и “атипическая гиперплазия эндометрия”. Ввиду сложности и отсутствия единых критериев у патологов, установленных принципов терапии у гинекологов, данная проблема требует ее совершенствования. Причем, как отмечают авторы, проблема дифференцировки может начинаться с объема присланного материала на исследование, качества фиксации, проводки и

окраски. В постменопаузе гиперпластические процессы слизистой тела матки связаны с конверсией андрогена в эстроген в жировой ткани. По данным литературы при адекватной гормональной терапии возникновение аденокарциномы не отмечается. Однако, при повторном диагностировании в перименопаузе, показана гистерэктомия, что повышает важность своевременной диагностики.

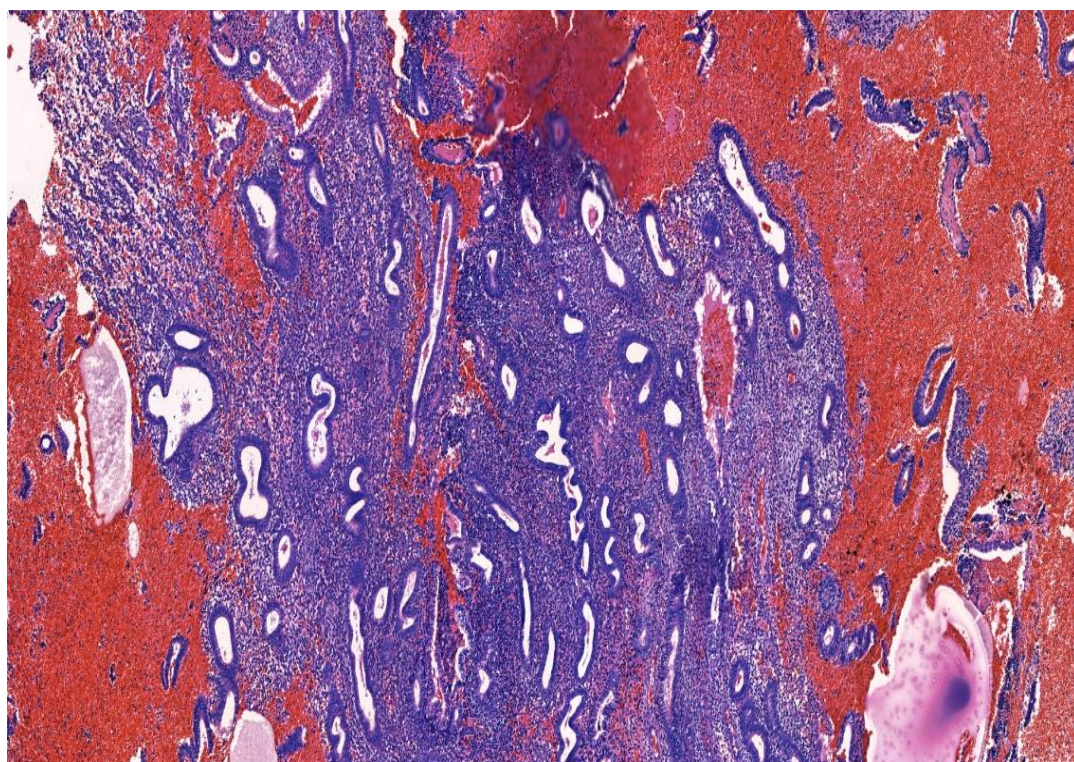


Рисунок 15 - Микрофото железистой гиперплазии с различной величиной и формы желез, некоторые вытянуты пилообразной формы, эпителий с нарушением стратификации. Строма отечная с участками массивных кровоизлияний. Окр. гематоксилин-эозин. Ув. x50

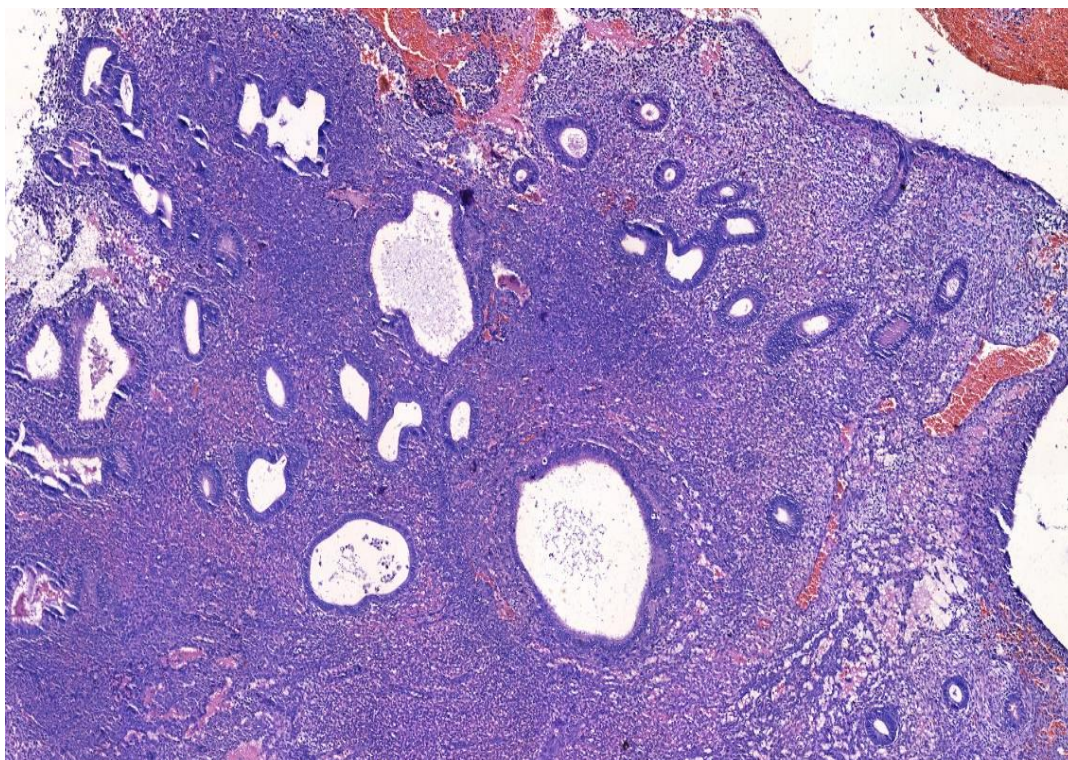


Рисунок 16 - Микрофото железисто-кистозной гиперплазии, характерный для перименопаузального периода. В плотной строме с участками отека и полнокровия сосудов визуализируются кистознотрансформированные железы с атрофированным эпителием и мелкие функционирующие группы желез. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50

Перименопаузальный период сопровождается угасанием менструальных функций и возрастными сдвигами в системе “гипоталамус-гипофиз-яичники”. В 6,13% наших исследований было несоответствие дня менструального цикла и гистологической картины эндометрия (рисунок 18,19,20)

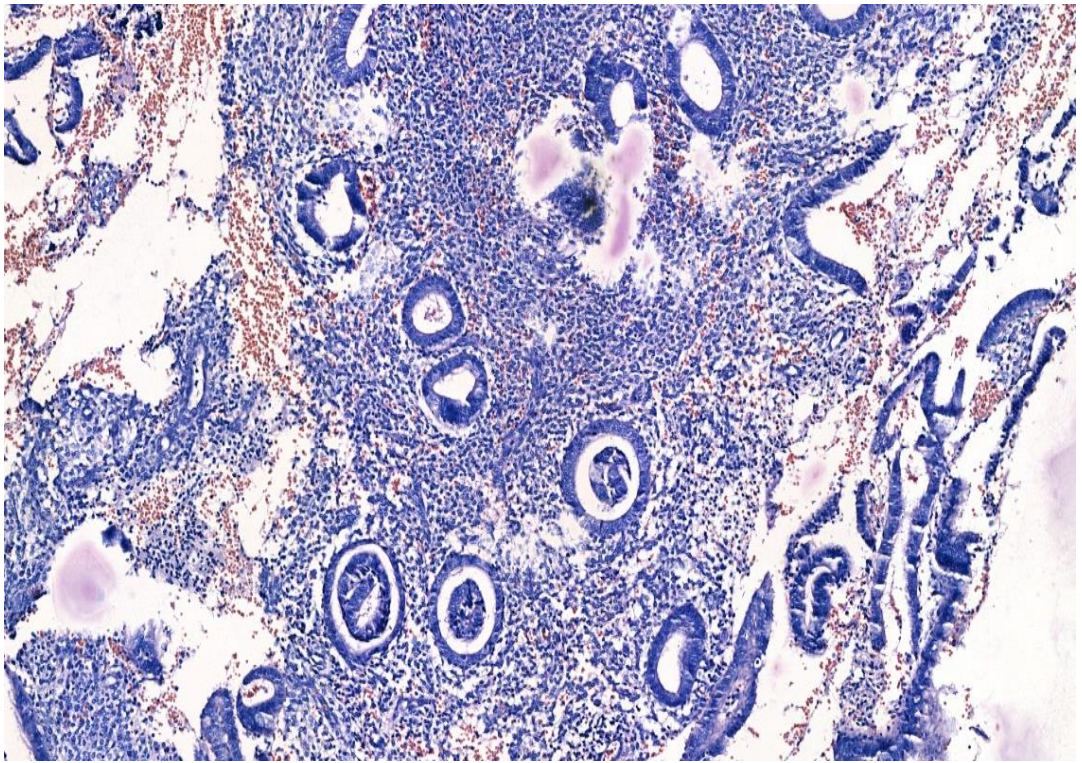


Рисунок 17 - Эндометрий без признаков функциональной активности. Эпителий кубический, железисто-стромальный компонент во многом схож с ранней стадией пролиферации, при этом железы в правой части расположены параллельно поверхности слизистой матки. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50

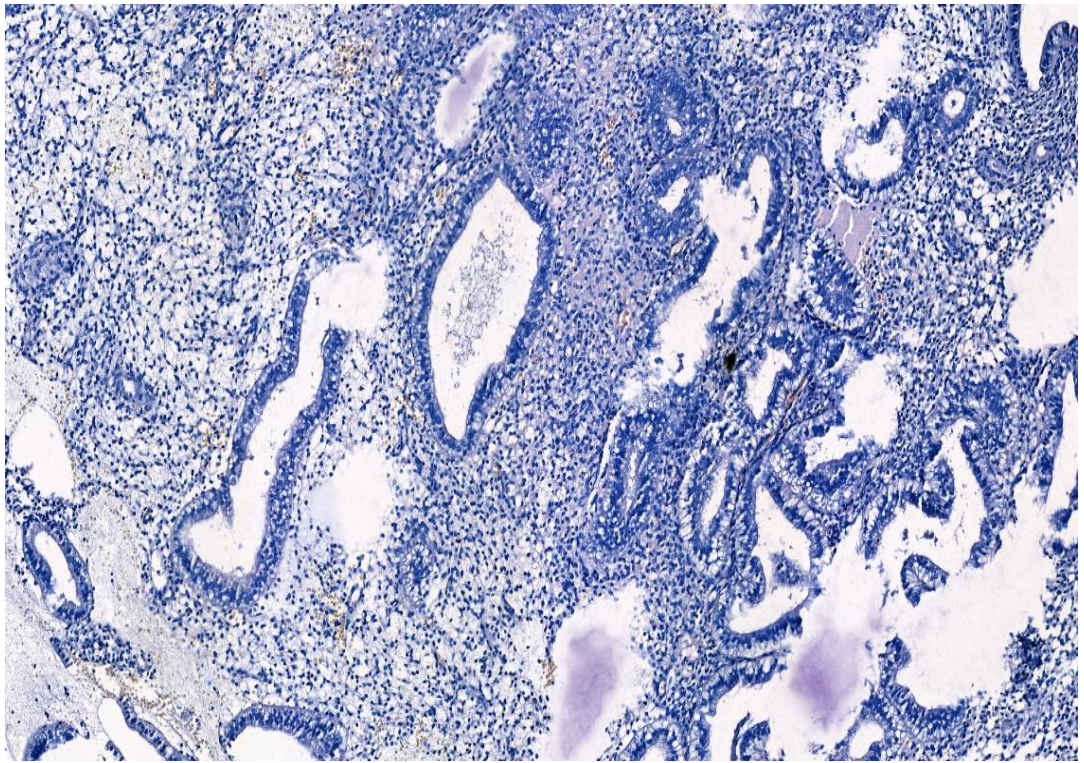


Рисунок 18 - Эндометрий ранней стадии секреции, не совпадающей с днем цикла. Извитые железы с широким просветом, видны субнуклеарные вакуоли в эпителиальной выстилке желез. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50

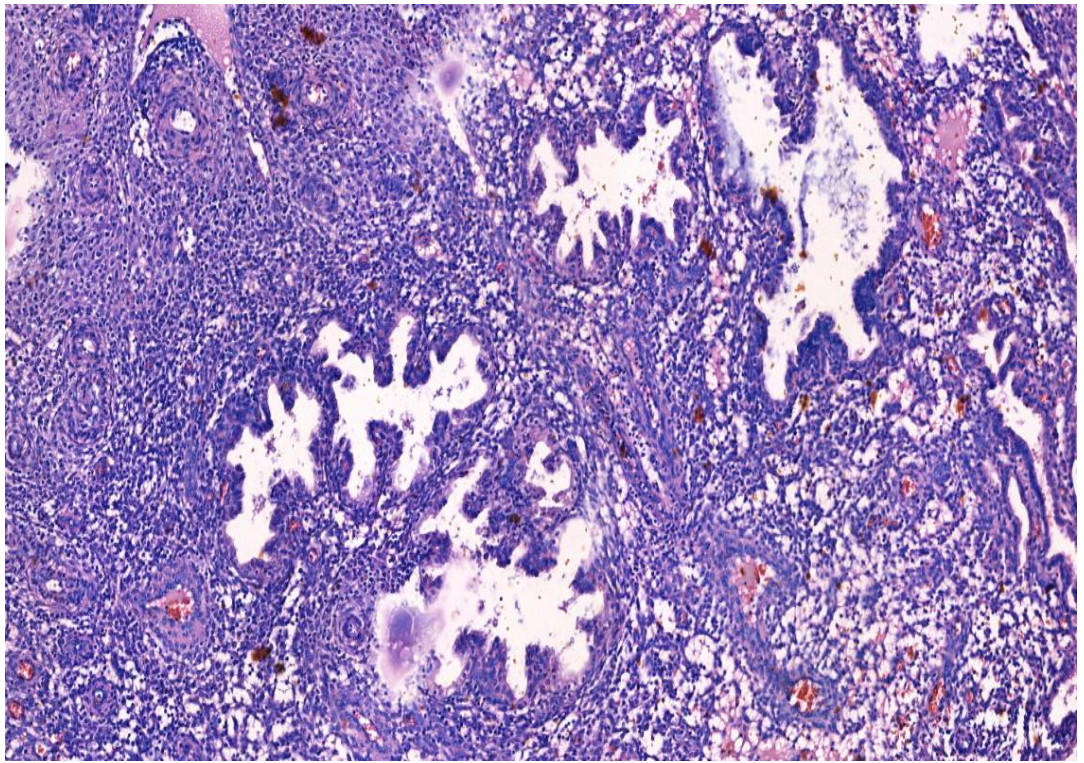


Рисунок 19 - Эндометрий средней стадии секреции, не совпадающий с днем цикла. В отечной строме большое количество извитых желез с расширенным просветом и секретом внутри. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50

При соскобе зачастую выявлялись структуры миомы матки, выявленной ранее на УЗИ матки (рисунок 21-22).

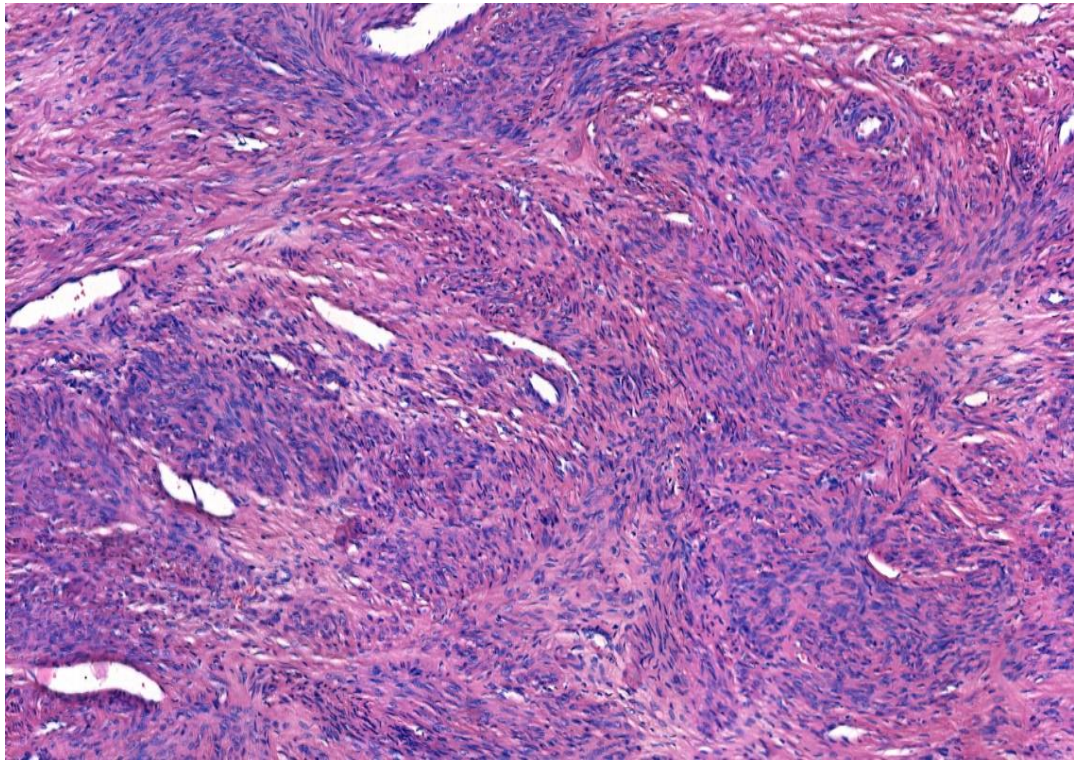


Рисунок 20 - Микрофото лейомиомы матки, состоящей из пучков гладких мышечных волокон, идущих в различных направлениях. Между пучками различное содержание коллагена, мышечной ткани. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50.

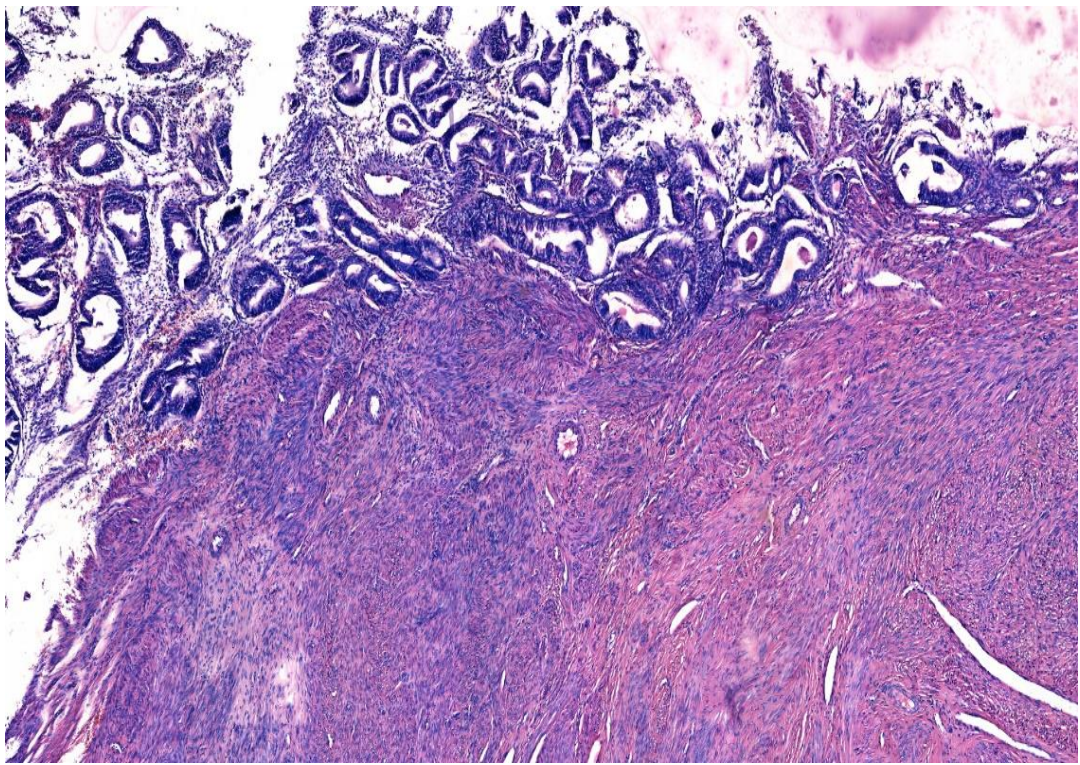


Рисунок 21 - Микрофото субмукозной лейомиомы матки с плотноупакованными веретенообразными клетками, по поверхности эндометрий с железами различной величины и формы, строма отечная, скудная, что является железистой гиперплазией. Окр. гематоксилин-эозин.

Ув x50

В одном исследовании выявлена маточная беременности при неправильном диагнозе – аномальное маточное кровотечение (рисунок 23).

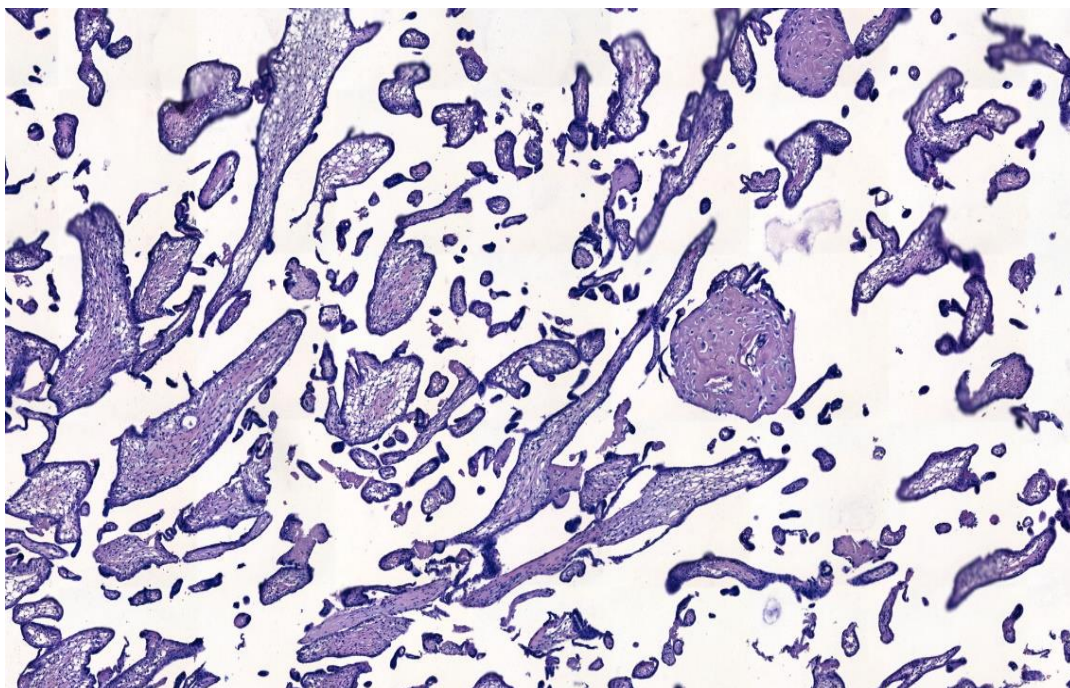


Рисунок 22 - Микрофото соскоба из полости матки, состоящего из незрелых ворсин хориона, покрытых трофобластами, отдельными синцитиотрофобластами. Окр. гематоксилин-эозин. Ув x50

3.3. Результаты микроморфометрического анализа

Морфометрический анализ проводился на сканированных стеклопрепаратах соскоба из полости матки. Объем препаратов в каждом исследовании был разным. Важным диагностическим критерием при этом является архитектура эндометрия, а именно железисто-стромальное соотношение. Некоторые авторы высказываются, что площадь стромы при неоплазии должна быть менее 55% [52]. В каждом случае мы делали разметки с определением сначала площади стромы кусочка, затем площади каждой железы, суммируя их, и, в конечном итоге, определяли железисто-стромальный коэффициент.

В программе STATISTICA 12 проверяли нормальность распределения по критериям Шапиро-Уилка, который свидетельствовал о ненормальности распределения (рисунок 24).

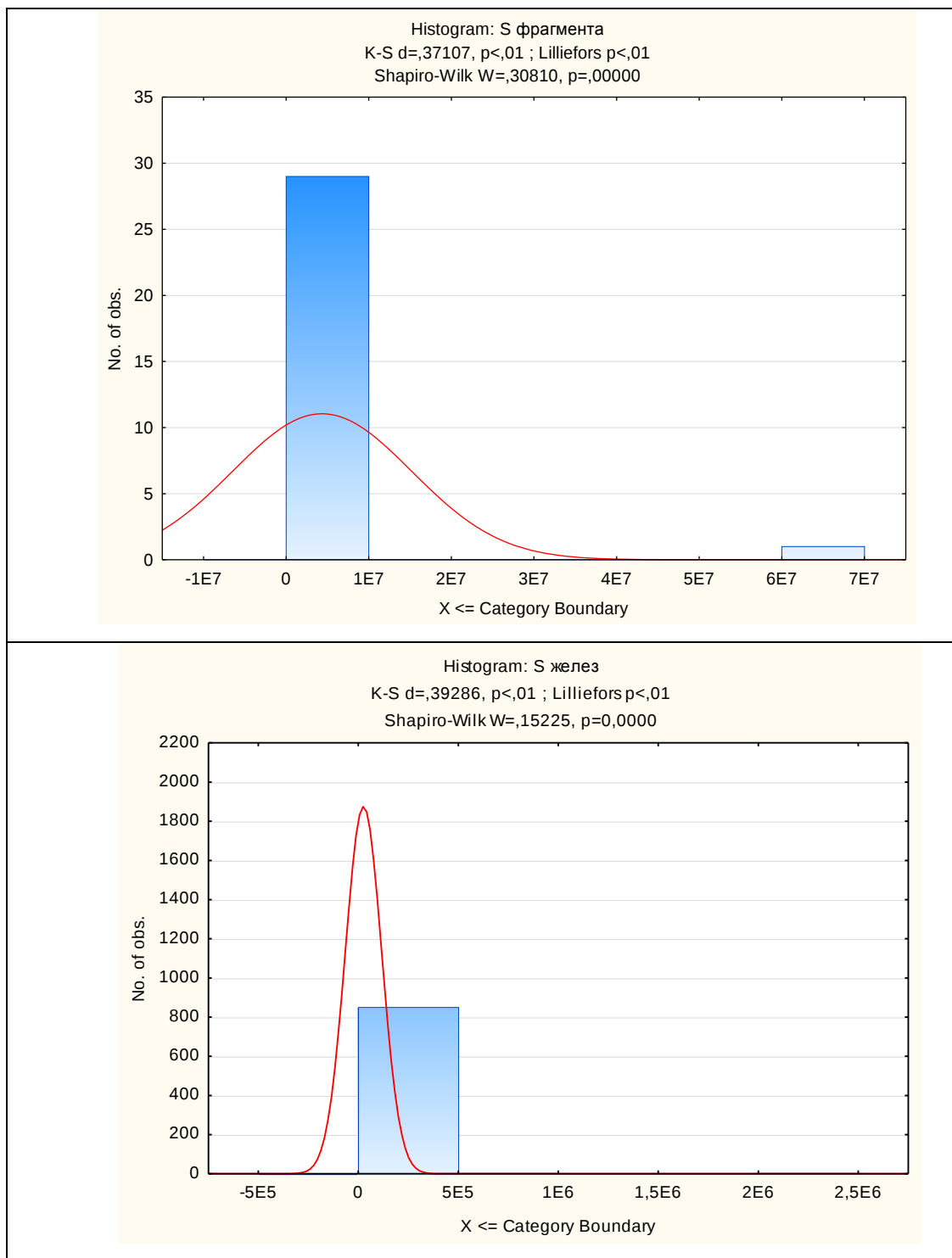


Рисунок 23 - Проверка нормальности распределения по критерию Шапиро-Уилка

Результаты определения железисто-стромального коэффициента представлены в таблице 2. Статистический анализ по критериям Манна-Уитни представлен в таблице 3.

Таблица 1 - Распределение железисто-стромального соотношения при различных патологиях ($M \pm m$, Me 25-75%)

Заключение	Среднее значение ($M \pm m$)	Медиана (Me 25-75%)
Полипы тела матки	13,66±8,92	11,27 (7,25-20,07)
Гиперплазия тела матки	14,04±9,17	11,57 (8,85-21,56)
Эндометрий без патологии	15,89±6,36	13,76 (12,8-16,27)

Таблица 2 - Результаты статистического анализа между группами с гистологическими заключениями по критерию Манна-Уитни

Показатели	Заключение			
	Полип тела матки	Гиперплазия эндометрия	Функциональный эндометрий	Нефункциональный эндометрий
Площадь желез	12901,9 (6584,65-28930,3) $p_{гэ}=0,0537$ $p_{фэ}=0,008$ $p_{нфэ}=0,001$	11783,6 (7636,4-20956,5) $p_{фэ}=0,008$ $p_{нфэ}=0,001$	9936,9 (60176-14940,8)	8524,7 (5869,5-12007,85)
Железисто-стромальное соотношение	11,27 (7,25-15,09) $p_{гэ}=0,511$ $p_{фэ}=0,511$ $p_{нфэ}=0,587$	13,88 (11,11-19,42)	11,57 (8,85-21,56)	13,08 (9,719-15,74)

Из таблицы 2 замечено, что железисто-стромальное соотношение не имеет различий ни при среднем подсчете, ни при медиане. Из таблицы 3 видно, что железисто-стромальный коэффициент не имеет статистически значимых различий, в то время как измерения площадей желез больше в

группах с заключениями “железистый полип эндометрия” и “железистая гиперплазия эндометрия” в сравнении функциональным ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) и нефункциональным эндометрием ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) соответственно. Последнее является закономерным проявлением увеличения именно за счет железистого компонента. При этом статистический анализ также не показал достоверных различий в железисто-стромальном соотношении.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предклимактерический период характеризуется снижением функции яичников вплоть до полного прекращения выработки гормонов. Значение эндокринных аспектов состояния “гипоталамус-гипофиз-яичники” имеет важное значение для изменений эндометрия. В наших исследованиях не был установлен гормональный фон у женщин. Корреляция уровня гормонов и патоморфологического исследования эндометрия имеет определенный научный интерес в дальнейшем.

В основу настоящей работы положено изучение историй болезни 70 женщин пременопаузального периода со средним возрастом $43,92 \pm 2,88$ лет. Все исследуемые проходили стационарное обследование либо лечение в профильных клиниках города Уфы, а патоморфологическое исследование было выполнено на базе патологоанатомического отделения ГКБ № 21 в декабре 2023 года. Согласно клиническим рекомендациям в клиниках был подробно собран анамнез, проведены физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. При анализе данных общего анализа и биохимического исследования крови, а также коагулограммы, полученные значения не выходили за референсные значения. При этом обращает на себя внимание верхние показатели в коагулограмме у всех пациентов, что объясняется кровотечением и “приливом”.

Диагностический подход к оценке кровотечений у женщин в пременопаузе включает в себя трансвагинальное УЗИ и соскоб полости матки. Последнее проводилось у 84,74% исследуемых женщин. А после проведения УЗИ с выявлением органической патологии были назначены следующие операции: лапаротомия по Пфаненштилю (8,47%), гистерорезекция (5,08%), миомэктомия (3,38%).

Комплексное исследование женщин позволило выявить основную патологию или сочетание нескольких. Миома матки представлена больше

чем в половине случаев, что соотносится с данным выявляемости данной формы доброкачественного новообразования у женщин предклимактерического периода. Также как и сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами. В наших исследованиях заключения распределились следующим образом: женщины с одной патологией - миома матки (52,23%), гиперплазия эндометрия (32,83%), полип эндометрия (34,32%), аномальное маточное кровотечение (23,88%), эндометриоз (5,97%); две патологии – миома матки + киста яичника (4,47%), полип эндометрия + миома матки (13,43%), гиперплазия эндометрия + миома матки (16,47%), аномальное кровотечение + миома матки (1,49%), аномальное кровотечение + гиперплазия эндометрия (2,98%); три патологии – аномальное кровотечение + миома матки + гиперплазия эндометрия (5,97%), аномальное кровотечение + миома матки + эндометриоз (1,49%).

Р. Смит-Биндман и соавторы в 1998 году проводили мета-анализ точности трансвагинальной УЗИ по сравнению с выскабливанием полости матки на патоморфологическое исследование. Данные показали, что в 8% с нормальной гистологией функционального слоя матки были ложноположительные результаты ультразвукового исследования. Авторы сделали выводы, что, если толщина эндометрия превышает 5 мм на УЗИ, следует выполнить лечебно-диагностическое выскабливание полости матки. Патоморфологические заключения в наших исследованиях распределились следующим образом: 50,75% железистый полип эндометрия; 15,38% железистая гиперплазия эндометрия; 3,07% железисто-кистозная гиперплазия эндометрия; 1,53% железисто-фиброзный полип эндометрия; 6,15% миома матки; 1,53% эндометрий поздней стадии пролиферации; 3,07% эндометрий ранней стадии секреции; 1,53% эндометрий стадии секреции; 3,07% эндометрит; 1,53% беременность.

Гиперпластические процессы (железистый полип и гиперплазия эндометрия) выходит на первый план при патоморфологическом исследовании, что также объясняется изменениям системы “гипоталамус-гипофиз-яичники-матка”. Но помимо того и ростом субсерозной и интрамуральной лейомиомы матки. Также были выявлены несоответствия заявленного дня цикла у женщины и гистологической картины эндометрия.

Для более подробного анализа был произведен подсчет стромального-железистого соотношения в каждом из случаев. Изменения функционального слоя оценивались при полипах тела матки, железистой гиперплазии и эндометрия без патологии (функционального и без функционального активности). Средние показатели и медиана достоверных различий не выявили (U-тест Манна-Уитни полип эндометрия к гиперплазии эндометрия ($p_{гэ}=0,511$), функциональному эндометрию ($p_{фэ}=0,511$), нефункциональному эндометрию ($p_{нфэ}=0,587$)). Хотя показатели медианы ЖСС при эндометрии без патологии были выше, чем при полипах и гиперплазии (13,76 (12,8-16,27) против 11,27 (7,25-20,07) и 11,57 (8,85-21,56) соответственно). При подробном микроморфометрическом анализе выявлено преобладание железистого компонента при полипах ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) и гиперплазиях эндометрия ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) в сравнении с функциональным и без функциональной активности. Такие изменения закономерны за счет стимуляции экстрогена и активной гиперплазии желез.

Таким образом, патоморфологическое исследование остается золотым стандартом диагностики, но только комплексный анализ вместе с трансвагинальным УЗИ исследованием, подробным сбором анамнеза, выявлением сопутствующих патологий, таких как гипотиреоз, могут дать возможность выйти к правильному заключению. Возможность скринингового исследования женщин пременопаузального периода даст

возможность избежать или предупредить грозные осложнения в виде маточных кровотечений и злокачественных новообразований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предклимактерический период – естественный процесс постепенного снижения функции яичников. Менопаузальный период делится на три фазы: пременопауза, менопауза и постменопауза. Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин, в РФ он колеблется от 49 до 51 года. В основу работы положены 70 исследований женщин со средним возрастом $43,92 \pm 2,88$ лет.

В первой части работы рассмотрены основные патологии, встречающиеся в перименопаузальный период у женщин по данным отечественной и мировой литературы. Во второй части описаны методы, применяемые для диагностики. Стоит отметить, что золотым стандартом остается УЗИ исследование и патоморфологическое исследование. Однако, затруднением является отсутствие патогномоничных симптомов, а в патоморфологической практике четких критериев дифференциальной диагностики.

В третьей главе рассмотрены результаты лабораторных и инструментальных исследований. На основе которых выявлена самое частое заключение у женщин пременопаузы – миома матки. Стоит отметить частое сочетание с другими патологиями, когда миома матки сочеталась с гиперпластическими изменениями эндометрия, аномальным маточным кровотечением либо эндометриозом. При патоморфологическом анализе наиболее частым выступают гиперпластические изменения – железистый полип и гиперплазия эндометрия. Причем микроморфометрический анализ выявил изменения за счет железистого компонента в сравнении с функциональным ($p=0,008$) и нефункциональным эндометрием ($p=0,001$).

Подводя итоги проделанной работы, мы видим, что самыми часто выявляемыми патологиями при физикально-инструментальных исследованиях выступает миома матки, а при гистологических – гиперплазия, где оба процесса связаны с изменениями гормонального фона. Тщательный скрининг состояния в пременопаузе позволит скорректировать лечение, предупредить развитие патологии, а в случае выявления устранить причину и выйти к сбережению здоровья женщины.

ВЫВОДЫ

1. При патоморфологическом исследовании чаще всего фигурировал железистый полип эндометрия (50,75%), реже железистая гиперплазия эндометрия (15,38%), миома матки (6,15%) функциональный эндометрий (6,16%). Единичными случаями были беременность и эндометрит.

2. Сравнение показателей общего анализа и биохимического анализа крови, коагулограммы, статистически достоверных различий не выявили. Пациенткам в 84,74% проводили лечебно-диагностическое выскабливание, лапаротомию по Пфаненштилю (8,47%), гистерорезекция (5,08%), миомэктомия (3,38%).

3. В клинических заключениях чаще всего встречался диагноз миома матки, также и в сочетании с другими патологиями. женщины с одним заключением - миома матки (52,23%), гиперплазия эндометрия (32,83%), полип эндометрия (34,32%), аномальное маточное кровотечение (23,88%), эндометриоз (5,97%); две патологии – миома матки + киста яичника (4,47%), полип эндометрия + миома матки (13,43%), гиперплазия эндометрия + миома матки (16,47%), аномальное кровотечение + миома матки (1,49%), аномальное кровотечение + гиперплазия эндометрия (2,98%); три патологии – аномальное кровотечение + миома матки + гиперплазия эндометрия (5,97%), аномальное кровотечение + миома матки + эндометриоз (1,49%).

4. Микроморфометрический анализ с подсчетом железисто-стромального соотношения статистического различия не выявил. При этом увеличение за счет железистого компонента достоверно больше в полипах ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) и гиперплазии ($p_{фэ}=0,008$; $p_{нфэ}=0,001$) в сравнении с функциональным и нефункциональным эндометрием.

5. Предклимактерический период на фоне гормональных изменений системы “гипоталамус-гипофиз-яичники-матка” чаще приводит к росту

лейомиомы матки в сочетании с гиперпластическими изменениями эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы // Практическое рук-во для врачей. – М.: Изд. «МЕДпресс-информ», 2006 – С. 491.
2. Баряева О.Е., Флоренсов В.В., Чертовских М.М., Ахметова М.Ю. Аномальные маточные кровотечения: учебное пособие; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков. – Иркутск: ИГМУ, 2020. 61 с.).
3. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М: Медицинское информационное агентство, 2000. – 768 с.,
4. Вихляева Е.М. Постменопаузальный синдром и стратегия заместительной гормональной терапии // Акушерство и гинекология., № 5.- 2015, С. 56.
5. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации.,” р. 77, 2020.
6. Зайдиева Я.З. Аномальные маточные кровотечения в перименопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(5):92- 99.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации "Гиперплазия эндометрия" [Электронный ресурс, дата обращения 08.06.2024] [https://medkirov.ru/docs/id/1F79A3-2021/\\$File/Гиперплазия%20эндометрия.pdf](https://medkirov.ru/docs/id/1F79A3-2021/$File/Гиперплазия%20эндометрия.pdf)
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации "Миома матки" [Электронный ресурс,

дата обращения 08.06.2024] [https://www.medkirov.ru/docs/id/2E7DD9-2020/\\$File/Миома%20матки.pdf](https://www.medkirov.ru/docs/id/2E7DD9-2020/$File/Миома%20матки.pdf)

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации "Полипы эндометрия" [Электронный ресурс, дата обращения 08.06.2024] <https://martclinic.ru/doc/ginekologiya/polipy-endometriya.pdf>

10. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 3. С. 21–28.

11. Патология матки. Руководство для врачей/ Н.И. Кондриков, И.В. Барина. – 2-е изд. – М: Практическая медицина, 2019. – 352 с: ил.

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю 'акушерство и гинекология,'" 2020.

13. Сметник В.П. Медицина климактерия// Под ред. В.П. Сметник. - Ярославль: Литера, 2012. – С. 848

14. Топольская И. В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 21 с.

15. Чернуха Г. Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте(патогенез, клиника, лечение): автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М.: 1999. – 40 с.)

16. Чистякова Г.Н., Гришкина А.А., Ремизова И.И. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза,

диагностика (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018;24(5):53- 57.)

17. Aban M. и др. CYP17 genetic polymorphism in patients with endometrial hyperplasia and cancer // International Journal of Gynecological Cancer. 2006. Т. 16. № S1. С. 448–451.

18. Baird D. D., Kesner J. S., Dunson D. B. Luteinizing Hormone in Premenopausal Women May Stimulate Uterine Leiomyomata Development // J Soc Gynecol Investig. 2006. Т. 13. № 2. С. 130–135.

19. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence // Am J Obstet Gynecol. 2003. Т. 188 С. 100–107

20. Banas T. и др. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria // International Journal of Gynecological Pathology. 2018. Т. 37. № 5. С. 431–440.

21. Bankhead, P., Loughrey, M.B., Fernández, J.A. *et al.* QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep* 7, 16878 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>

22. Bell D., O'Hara. The genomics and genetics of endometrial cancer // Adv Genomics Genet. 2012. С. 33.

23. Brandon D. D. и др. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas // Am J Obstet Gynecol. 1993. Т. 169. № 1. С. 78–85.

24. Bruchim I., Sarfstein R., Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches // Front Endocrinol (Lausanne). 2014. Т. 5.

25. Chan S. и др. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen- treated women // BJOG. 2007. Т. 114. № 12. С. 1510–1515.
26. Chandra V. и др. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // J Gynecol Oncol. 2016. Т. 27. № 1.
27. Dal Cin P., Vanni R., Marras S. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps // Cancer Res. 1995. Vol. 55, N 7. P. 1565-1568. PMID: 7882366.
28. Day Baird D. и др. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence // Am J Obstet Gynecol. 2003. Т. 188. № 1. С. 100–107.
29. E. Armeni et al., “Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS).,” *Maturitas*, vol. 89, pp. 63–72, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013.
30. El-Hamarneh T. и др. Cellular immune environment in endometrial polyps // Fertil Steril. 2013. Т. 100. № 5. С. 1364–1372.
31. Erdemoglu E. и др. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps // *Maturitas*. 2008. Т. 59. № 3. С. 268–274.
32. Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding. Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. *J Mid-life Health*. 2013;4:16–21
33. Fabjani G. и др. Genetic alterations in endometrial hyperplasia and cancer // *Cancer Lett*. 2002. Т. 175. № 2. С. 205–211.
34. Ferreira A. M. и др. Estrogens, MSI and Lynch syndrome-associated tumors // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2009. Т. 1796. № 2. С. 194–200.

35. Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E. E. Epidemiology and management of uterine fibroids // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2020. T. 149. № 1. С. 3–9.
36. Gokmen Karasu A. F. и др. Survivin Expression in Simple Endometrial Polyps and Tamoxifen-associated Endometrial Polyps // International Journal of Gynecological Pathology. 2018. T. 37. № 1. С. 27–31.
37. Hardisson D. и др. Tissue Microarray Immunohistochemical Expression Analysis of Mismatch Repair (hMLH1 and hMSH2 Genes) in Endometrial Carcinoma and Atypical Endometrial Hyperplasia: Relationship with Microsatellite Instability // Modern Pathology. 2003. T. 16. № 11. С. 1148–1158.
38. Ishikawa H. и др. Progesterone Is Essential for Maintenance and Growth of Uterine Leiomyoma // Endocrinology. 2010. T. 151. № 6. С. 2433–2442.
39. Ivanova T. I. и др. Association of the Apolipoprotein E 2 Allele with Concurrent Occurrence of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma // Oxid Med Cell Longev. 2015. T. 2015. С. 1–10.
40. Judd H. L. Effects of Hormone Replacement Therapy on Endometrial Histology in Postmenopausal Women // JAMA. 1996. T. 275. № 5. С. 370.
41. Karmon A. E. и др. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? // Hum Reprod Update. 2014. T. 20. № 5. С. 670–687.
42. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids // Int J Mol Sci. 2021. T. 22. № 16. С. 8483.

43. Mäkinen N. и др. *MED12* , the *Mediator Complex Subunit 12* Gene, Is Mutated at High Frequency in Uterine Leiomyomas // *Science* (1979). 2011. Т. 334. № 6053. С. 252–255.
44. Marshall L. Variation in the Incidence of Uterine Leiomyoma Among Premenopausal Women by Age and Race // *Obstetrics & Gynecology*. 1997. Т. 90. № 6. С. 967–973.
45. McGurgan P. и др. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? // *Maturitas*. 2006. Т. 54. № 3. С. 252–259.
46. McLennan C.E., Rydell A.H. Extent of endometrial shedding during normal menstruation // *Obst. et Gynecol.* 1965. Vol. 26. P. 605–621.
47. Mehine M. и др. Characterization of Uterine Leiomyomas by Whole-Genome Sequencing // *New England Journal of Medicine*. 2013. Т. 369. № 1. С. 43–53.
48. Menopause Practice (5th Edition): A Clinician's Guide. The North American Menopause Society. 2014
49. Metz M. и др. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation // *Immunol Rev.* 2007. Т. 217. № 1. С. 304–328.
50. Nijkang N. P. и др. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment // *SAGE Open Med.* 2019. Т. 7. С. 205031211984824.
51. O. Ortmann, M. Beckermann, E. Inwald, T. Strowitzki, E. Windler, and C. Tempfer, “Periand postmenopause—diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 302, Jul. 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05682-4

52. Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern. Norway J. Clin. Pathol 2000; 53(9): 697-703
53. P. F. Schnatz, A. Romegialli, J. Abrantes, K. Marakovits, D. Cunningham, and D. M. O'Sullivan, "The North American Menopause Society: From abstract to publication," Menopause, vol. 15, no. 5, pp. 996–1001, 2008, doi: 10.1097/gme.0b013e318166f026.
54. Peng X. и др. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women // J Obstet Gynaecol (Lahore). 2009. T. 29. № 4. C. 340–346.
55. S.V. Yureneva, E.I. Ermakova, and A.V. Glazunova, "Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guideline)," Akush. Ginekol. (Sofia), vol. 5_2016, pp. 138–144, May 2016, doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144
56. Styer A. K., Rueda B. R. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016. T. 34. C. 3–12.
57. Taylor L. J. и др. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl- 2 and Ki67 in endometrial polyps // BJOG. 2003. T. 110. № 9. C. 794–798.
58. Thyroid dysfunction and abnormal uterine bleeding. Al-Bajalan TH, Khalid SI. J Gynecol Women's Health. 2019;15:555919.
59. Uterine fibroids in menopause and perimenopause/ Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, Al-Hendy A, Yang Q.// Menopause. 2020 Feb;27(2):238-242. doi: 10.1097/GME.0000000000001438

60. Vaskivuo T. E., Stenbäck F., Tapanainen J. S. Apoptosis and apoptosis- related factors Bcl- 2, Bax, tumor necrosis factor- α , and NF- κ B in human endometrial hyperplasia and carcinoma // *Cancer*. 2002. T. 95. № 7. C. 1463–1471.
61. Vollmer G. Endometrial cancer: experimental models useful for studies on molecular aspects of endometrial cancer and carcinogenesis. // *Endocr Relat Cancer*. 2003. C. 23–42.
62. Wang J. Analysis of the application values of different combination schemes of liquid-based cytology and high-risk human papilloma virus test in the screening of high-grade cervical lesions // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2019
63. Xuebing P. и др. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. T. 159. № 1. C. 198–203.
64. Zhang L. и др. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism // *Biosci Rep*. 2019. T. 39. № 7.
65. Zhdanov A. V. и др. Correlations in the Cytokine System in Endometrial Hyperplasia // *Bull Exp Biol Med*. 2003. T. 136. № 3. C. 270–272.



АНТИПЛАГИАТ
ОБНАРУЖЕНИЕ ЗАИМСТВОВАНИЙ

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

Башкирский государственный медицинский
университет

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.ВУЗ

Автор работы: РАХМАТОВА Г. Ф.
Самоцитирование
рассчитано для: РАХМАТОВА Г. Ф.
Название работы: МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕДКЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ
Тип работы: Выпускная квалификационная работа
Подразделение: Башкирский Государственный Медицинский Университет

РЕЗУЛЬТАТЫ

■ ОТЧЕТ О ПРОВЕРКЕ КОРРЕКТИРОВАЛСЯ: НИЖЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ДО КОРРЕКТИРОВКИ

СОВПАДЕНИЯ	5.38%	СОВПАДЕНИЯ	4.96%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	77.59%	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	92.06%
ЦИТИРОВАНИЯ	17.03%	ЦИТИРОВАНИЯ	2.98%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%	САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 20.06.2024

ДАТА И ВРЕМЯ КОРРЕКТИРОВКИ: 24.06.2024 09:33

Структура документа: Проверенные разделы: библиография с.68-75, титульный лист с.1, содержание с.2, основная часть с.3-67
Модули поиска: Кольцо вузов (переводы и перефразирования); Интернет Плюс*; ИПС Адилет; Переводные заимствования*; IEEE; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; Цитирование; Издательство Wiley; Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Переводные заимствования IEEE; Перефразирования по Интернету; Шаблонные фразы; Коллекция НБУ; Переводные заимствования по коллекции Гарант: аналитика; Перефразирования по коллекции IEEE; Медицина; Переводные заимствования издательства Wiley; Перефразирования по Интернету (EN); Патенты СССР, РФ, СНГ; Диссертации НББ; СПС ГАРАНТ: аналитика; СМИ России и СНГ; Переводные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Перефразированные заимствования по коллекции Интернет в русском сегменте; Переводные

Работу проверил: Банникова Ольга Сергеевна

ФИО проверяющего

Дата подписи:

24.06.2024

ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться
в подлинности справки, используйте QR-код,
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.