

На правах рукописи

Шаврова Надежда Игоревна

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ ДИАГНО-
СТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ
ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.3.3. Патологическая физиология
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент;

Официальные оппоненты:

Попова Инга Мовлиевна – доктор медицинских наук, профессор, и.о. проректора по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.01 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Е. Ю. Зяблицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является медицинской и социальной проблемой, встречается у 5 % гинекологических больных. Прогрессирующая ГЭ является предшественником рака эндометрия (РЭ) (Адамян Л.В., 2023; Ring K.L. 2022). Аномальные маточные кровотечения (АМК) у женщин не репродуктивного возраста в 10-20 % случаев сопровождаются либо атипичскую ГЭ, либо РЭ, требуют немедленного морфологического исследования. Атипичскую ГЭ называют эндометриальной интраэпителиальной неоплазией (ЭИН), подчеркивая злокачественную угрозу в виде сопутствующего РЭ или высокого риска прогрессии в РЭ при отсутствии лечения. Методом выбора лечения при ЭИН является гистерэктомия, очевидно нежелательная, в том числе для перспективы репродуктивной стратегии. Выбор между хирургическим и патогенетическим лечением очевиден для ГЭ: при отсутствии риска РЭ важен персонализированный патофизиологически обоснованный консервативный подход.

Актуальны исследования морфологических и молекулярно-генетических подтипов ГЭ, их иммуногистохимической (ИГХ) и генетической верификации, стратификации групп с риском РЭ, профилактические и лечебные подходы, основанные на патогенезе ГЭ (Ерофеева Л.Г., 2022; Mohan R., 2025).

В развитии ГЭ ключевую роль играют естественные эстрогены и их биохимические аналоги, изменяющие его морфологию. К факторам риска относятся высокая рецептивная чувствительность, мутации, ановуляция, опухоли яичников, ятрогенные факторы; синдромы, связанные с ожирением (Протасова А.Э., 2018; Wang J., 2025). Это обуславливает рост частоты встречаемости ГЭ, не всегда поддающейся общепринятым подходам к терапии.

Второй важной составляющей патогенеза ГЭ является хроническое воспаление, особенно при ЭИН (Кубышкин А.В., 2025; Коваленко Е.П., Карапетян О.В., 2023), воспаление является атрибутивным фактором прогрессии ГЭ, промоции малигнизации. Установлена роль клеток CD45⁺, протеаз и цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в воспалении, связанном с ГЭ. Точно не установлено, что является пусковым фактором, а что следствием в связке «ГЭ \rightarrow воспаление / воспаление \rightarrow ГЭ», однако это позволило сформулировать гипотезу использования данного патофизиологического пути структурных изменений эндометрия для создания эффективного подхода, основанного на выявлении маркеров воспаления.

Цель исследования – разработать новые патогенетически обоснованные диагностические и лечебные подходы при ГЭ с учетом роли воспаления в этом процессе.

Задачи:

1. Разработать экспериментальную модель ГЭ на самках лабораторных грызунов для исследования молекулярных маркеров (рецепторов гормонов, клеточного цикла, неоангиогенеза, воспаления и местного иммунитета) и тестирования эффектов лекарственных веществ различных групп: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), иммуномодуляторы, антиэстрогенные фитопрепараты.

2. Выявить методом ИГХ особенности экспрессии маркеров рецепторов овариальных гормонов (ER, PrR), клеточного цикла (Ki-67, bcl-2, CD95), неоангиогенеза (VEGF) и воспаления (CD138, CD4, CD8, CD20) в ткани эндометрия интактных лабораторных полиэстричных грызунов, на модели ГЭ и при ее патогенетической коррекции веществами различных групп: мелоксикам, азоксимера бромид, экстракт крестоцветных индол-3-карбинол.

3. Изучить функциональные и морфологические изменения эндометрия при гиперпластических процессах у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе. Выявить особенности экспрессии маркеров овариальных гормонов (ER, PrR), воспаления, клеточного и гуморального иммунитета в ткани эндометрия (CD138, CD4, CD8, CD20, CD56).

4. Разработать новые патогенетические подходы к совершенствованию диагностики и лечения на основе выявленных молекулярных маркеров и патофизиологических процессов.

5. Провести анализ эффективности разработанного диагностико-лечебного алгоритма для внедрения в практику.

Научная новизна. Впервые разработана релевантная модель ГЭ, на которой проведено комплексное исследование процессов пролиферации, местного иммунитета, апоптоза, неоангиогенеза в эндометрии белых крыс. Разработана оптимальная техника овариэктомии и удобная схема введения эстрогенов лабораторным животным. Данная модель ГЭ исследована с точки зрения изучения роли воспаления в процессе ГЭ в условиях лечения при использовании трех групп патогенетически подобранных лекарственных препаратов (НПВС, иммуномодуляторы, антиэстрогенные фитопрепараты).

Впервые в эксперименте изучено влияние негормональной терапии на молекулярно-биологические механизмы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза и иммунных процессов ГЭ: изучены маркеры рецепторов овариальных гормонов (ER, PrR), клеточного цикла (Ki-67, bcl-2, CD95), неоангиогенеза (VEGF) и воспаления (CD138, CD4, CD8, CD20, CD56). Впервые показана эффективность НПВС для коррекции ГЭ, изучен эффект иммуномодулирующих препаратов и фитогормонов для фармакологической коррекции ГЭ без атипии.

В эндометрии пациенток впервые изучена взаимосвязь молекулярно-биологических показателей и морфологического варианта ГЭ. Впервые разработаны новые и усовершенствованы существующие профилактические, диагностические и лечебные подходы с применением молекулярно-генетических морфологических методов с учетом представления о роли не только гормонального дисбаланса, но и воспаления в данном патофизиологическом состоянии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработана технология, представляющая патогенетически обоснованный диагностический подход, позволяющий персонализированно выявить роль воспаления при ГЭ. Технология определяет перечень доступных ИГХ маркеров, протоколы их исследования и критерии оценки, а также алгоритм ведения пациенток с ГЭ с учетом роли воспалительного процесса в ее патогенезе.

Технология ИГХ исследования в комплексной диагностике ГЭ определяет клинически значимые маркеры в оптимальном достаточном количестве для подбора патогенетической лекарственной терапии.

Разработан алгоритм для персонифицированной молекулярной диагностики ГЭ и программ ее патогенетического лечения, профилактики прогрессии в РЭ, усовершенствована работа с такими пациентками. Введено понятие неполной иммуноморфологической картины хронического эндометрита (ХЭ) и обоснована лечебная тактика для таких пациенток. Алгоритм внедрен в практику.

Методология и методы исследования. Работа экспериментально-клиническая. Эксперимент выполнен с использованием самок крыс линии Вистар при овариэктомии, введении эстрогенов и морфологической верификации развития ГЭ с последующей ее коррекцией тремя группами препаратов, включая НПВС, согласно задачам исследования. Материалом являются гистологические препараты матки экспериментальных животных (n=45).

Клинический раздел выполнен в ретроспективном анализе клинических данных и гистологического архива материала соскобов полости матки, полученных у женщин, обратившихся с АМК в Многопрофильную клиническую больницу Святителя Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Материалом являются соскобы полости матки, полученные от пациенток 25-63 лет в ходе фракционного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (n=50).

Использованы методы:

1. Эксперимент моделирования ГЭ у крыс с ее патогенетической коррекцией.
2. Клинические методы в работе с пациентками: анамнез, осмотр, физикальные методы, УЗИ, ПЦР-диагностика инфекций.
3. Морфологические методы оценки изменений эндометрия крысы и человека: общая гистология и ИГХ (с маркерами овариальных гормонов, клеточного цикла, ангиогенеза и воспаления), световая микроскопия, морфометрия.
4. Для обработки цифровых показателей – статистические методы.

Работа одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», выписка №10 протокола заседания «Комитета по этике» 26.10.23.

Положения, выносимые на защиту.

1. Моделирование ГЭ путем трансдермального введения эстрогенов лабораторным крысам после овариэктомии сопровождается характерными морфологическими проявлениями ГЭ и может быть рекомендовано в качестве удобной экспериментальной модели для сравнительного исследования эффектов лекарственных средств.

2. В модели ГЭ выявлены закономерные взаимосвязанные гиперпластические и иммунные изменения эндометрия, представляющие интерес для исследования их как диагностических критериев и патогенетической коррекции. Иммунофенотипические изменения отличаются в отделах, предназначенных для вынашивания (рог матки) и изгнания плода (тело матки). Выявлены разнонаправленные нарушения клеточного цикла эпителиоцитов и топографии иммунокомпетентных клеток. НПВС (мелоксикам) нормализует большинство данных показателей (число иммунокомпетентных клеток, кинетику клеточных популяций), растительный антиэстрогенный препарат (индол-3-карбинол) оказывает эффект за счет роста чувствительности тканей к прогестерону, увеличивая экспрессию прогестероновых рецепторов, а иммуномодулятор (азоксимера бромид) менее эффективен.

3. Воспаление как фон для ГЭ имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе. У пациенток с неатипической железистой ГЭ необходимо исключение ХЭ в качестве фонового патологического процесса.

4. Эндометрит может иметь неполную морфологическую картину (CD138⁺) и способствовать структурной перестройке стромального и железистого компонентов эндометрия, усугубляя ГЭ, что необходимо учесть при назначении терапии.

5. Характерен полиморфизм иммуноморфологических показателей изменения рецепторной активности эндометрия и состава лимфоидного инфильтрата, что требует дифференцированного подхода в лечении таких пациенток.

Степень достоверности и апробация результатов. Работа выполнена в виварии и отделе патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Условия вивария обеспечили стандартизацию эксперимента, а лицензия ЦНИЛ по патогистологии и лабораторной генетике – соблюдение требований к помещениям, приборам, технологии, реагентам, сертификации специалистов для выполнения методик. Работа диссертанта научным сотрудником лаборатории и врачом гинекологом способствовала исследованиям. О достоверности результатов и обоснованности выводов свидетельствует объём исследований в экспериментальной и клинической части, использование морфологических и молекулярных методов с математическим анализом показателей.

Результаты представлены на форумах: Всероссийский научный форум с международным участием «Студенческая наука – 2019» СПб; Научно-практическая конференция «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» 2022, Симферополь; Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная проведению Международного года фундаментальных наук в интересах устойчивого развития 2022, Симферополь; VIII Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием VolgaMedScience 2022, Нижний Новгород; Всероссийская научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты современной медицины» 2024, Симферополь; XXVII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей 2024, СПб; II Всероссийская конференция «Поэзия генома» 2024, СПб; XVI конференция патофизиологов Урала 2024, Екатеринбург.

Личный вклад автора. Диссертант предложила тему, с руководителем разработала дизайн и экспериментальную модель. Автор выполнила овариэктомию и эксперимент, оформила заявку на изобретение способа моделирования ГЭ; в клинике сформировала выборку, выполнила все обследования. В морфологических и молекулярных исследованиях автор выполнила аналитическую часть – отбор материала, описание, микросъемку, морфометрию, биостатистику. Автором написаны публикации и раздел монографии, главы результатов и их анализа. С руководителем подготовлены заключение, выводы, рекомендации. Автор благодарит сотрудников ЦНИЛ д.м.н. Голубинскую Е.П., к.б.н. Макалиш Т.П. за методическую помощь.

Работа поддержана государственным заданием по науке FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии» по соглашению № 075-01400-23-00 от 29.12.22, тема № 123030700011-4 от 07.03. 23, где автор является исполнителем.

Публикации. По материалам опубликовано 14 работ. 1 монография (раздел), 2 статьи в журналах, индексируемых в Scopus; 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России по шифру специальности работы, 1 статья в журнале ВАК по Акушерству и гинекологии, 6 работ в сборниках материалов конференций (1 международная, 4 всероссийские, 1 региональная). Зарегистрирована заявка на изобретение Российской Федерации (№ 2026105289 от 27.02.26 г.).

Структура и объем диссертации. Работа включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов, 2 главы с результатами, обсуждение и заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 130 работ; изложена на 121 странице, содержит 7 таблиц, 29 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Работа представлена двумя разделами.

1. Эксперимент на 45 самках крыс линии Вистар 5-6 месяцев, массой 170-190 грамм, выносивших и выкормивших приплод. Для гормональной стандартизации у 40 крыс провели билатеральную овариэктомию поясничным доступом с изофлурановым наркозом, контроль – 5 самок после ложной овариэктомии (разрез без удаления яичника).

Модель ГЭ создали путем введения эстрогенов через кожу живота (1 раз в день 4 недели эстрадиол гель 0,1% 1 мг на 1 кг веса – 0,2 мг эстрадиола). Отмечены морфологические и физиологические эффекты: персистенция эструса; толщина маточных рогов больше в 3 раза, чем в контроле; на тканевом уровне увеличение соотношения площади желез к строме, что подтверждает эффективность модели.

40 крыс с ГЭ случайно разделили на 4 группы: 1 без лечения и 3 с разной коррекцией (НПВС – мелоксикам 0,02 мг 1 раз в сутки 7 дней внутримышечно; иммуномодулятор азоксимера бромид – полиоксидоний в таблетках по 0,08 мг энтерально через зонд 2 раза в сутки 14 дней; фитопрепарат с антиэстрогенной активностью – индол форте энтерально через зонд 1 раз в сутки 14 дней). Сформированы 5 групп: контроль (n=5), ГЭ без коррекции (n=10), ГЭ и мелоксикам (n=10), ГЭ и полиоксидоний (n=10), ГЭ и индол (n=10). Крыс выводили из эксперимента в 6 месяцев и проводили морфологическое исследование матки.

2. В клинической части материалом стали соскобы полости матки, полученные от пациенток 25-63 лет в ходе фракционного диагностического выскабливания (n=50). Критерии включения: АМК при регулярном цикле либо кровотечение в постменопаузе; УЗИ признаки ГЭ. Критерии исключения: ЭИН; гормональная терапия, внутриматочные средства; инфекционные, онкологические, системные аутоиммунные заболевания. Выполнен сбор анамнеза, осмотр, УЗИ, ПЦР-диагностика инфекций, морфологическая верификация патологии эндометрия.

В эксперименте и клинике выполнен ИГХ анализ патофизиологических процессов в эндометрии с биометрией и статистикой. Методами патогистологии с

обзорной окраской гематоксилином и эозином парафиновых срезов, изготовленных по стандартному протоколу, верифицировали ГЭ, а затем выполняли ИГХ [Ahmad MF, 2022] (табл. 1).

Таблица 1. Особенности протокола реакции ИГХ

Маркер (клон)	Номер в каталоге	Производитель	Разведение	Демаскировка с буфером (минут)	Инкубация (мин)
ER (6F11)	ER-6F11-L-F	Leica	1:100	20 pH 6,0	30
PrR (312)	PGR-312-L-CE	Leica	1:100	20 pH 6,0	
Ki-67 (MM1)	KI67-MM1-L-CE	Leica	1:50	20 pH 6,0	
CD 95 (EPR5700)	ab133619	Abcam	1:200	20 pH 6,0	
bcl-2 (D5)	BCL-2-L-CE	Leica	1:200	20 pH 6,0	
VEGF(RB9031P1)	MA5-38668	Thermo	1:100	20 pH 9,0	
CD 4 (4B12)	PA0427	Leica	RTU	20 pH 9,0	
CD 8 (4B11)	PA0183	Leica	RTU	20 pH 9,0	
CD 20 (L26)	CD20-L26-L-CE	Leica	1:200	20 pH 6,0	
CD 138 (MI15)	PA0088	Leica	RTU	30 pH 6,0	
CD 56(CD564)	CD56-504-L-CE	Leica	RTU	20 pH 6,0	

Примечание: RTU (англ.: ready to use), готовое к использованию антитело

В эксперименте исследовали средние сегменты рогов матки крыс (аналог тела матки человека – место плацентации) и тело матки (аналог шейки матки – место контакта с внешней средой). Оценивали интенсивность реакции при увеличении 20x в 10 полях зрения отдельно в строме эндометрия и в железистых клетках в теле матки и роге. Для bcl-2, CD95, VEGF, Ki-67 в баллах по шкале: 0 – отсутствие, 1+ 0-25% позитивно окрашенных клеток, 2+ 25-75% и 3+ более 75%. Для оценки ER и PrR у крыс применяли аналогичную шкалу, а для человека – шкалу Allred Score. Для CD4, CD8, CD20, CD138 считали количество клеток на 1 мм² среза.

В клинической части для подтверждения гипотезы роли воспаления в патогенезе ГЭ провели ИГХ исследование для:

- 1) подтверждения/исключения ХЭ – ИГХ реакция на плазмоциты CD138;
- 2) оценки локального клеточного и гуморального иммунитета в эндометрии – ИГХ с маркерами CD4 Т-лимфоциты хелперы, CD8 цитотоксические лимфоциты, CD56 NK-клетки, CD20 В-лимфоциты;
- 3) оценки рецепторного статуса эндометрия ER и PrR для уточнения функциональной активности.

Статистическую обработку выполнили программой Statistica 10.0 Stat Soft. Использовали метод Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения признака, в зависимости от этого данные приводили в виде медианы и квартилей Me [Q1; Q3] или как среднее значение и отклонение (M±Sd), а для определения различий между группами применяли U-критерий Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Достоверными считали отличия при ошибке p≤0,05. Для изучения связей между данными экспрессии рецепторов, пролиферативной активности эпителиальных клеток и содержания иммунных и воспалительных клеточных популяций использовали корреляционный анализ по методу Спирмана.

Результаты исследования и обсуждение. Экспериментальный раздел. У крыс с моделью ГЭ выявлен прирост железистого компонента в сравнении с контролем (рис. 1, табл. 2).

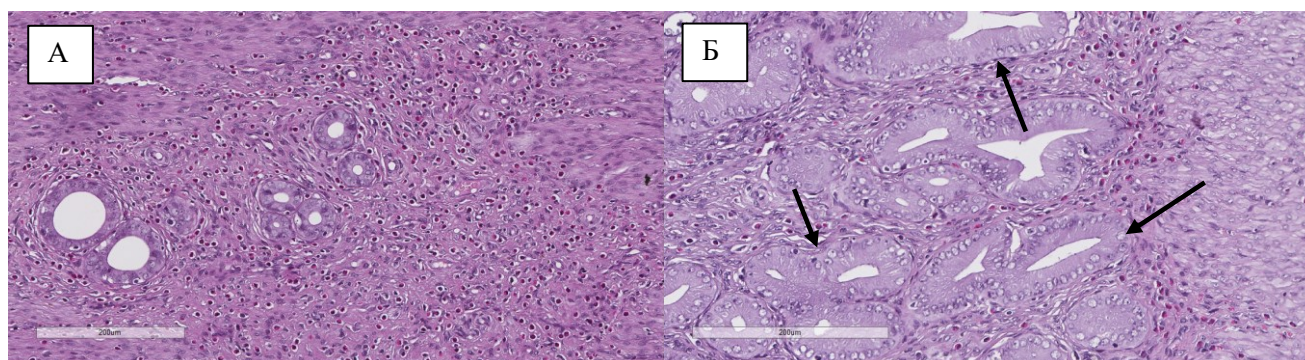


Рисунок 1. Гистологическое строение рога матки белой крысы в норме (А) и при моделируемой гиперплазии эндометрия (Б), разрастание желез, увеличение высоты клеток (стрелки). Парафиновый срез. Окраска гематоксилин и эозин. Объектив 20х.

Таблица 2. Строение эндометрия крыс в норме и при моделировании ГЭ

Измеряемый параметр	Группа с гиперплазией	Контроль
Строма в поле зрения, площадь, мкм ²	366610,9±3185,1*	301641,6±62059,3
Железы в поле зрения, площадь, мкм ²	145159,3±1761,2*	39645,39±21442,7
Соотношение площади желез и площади стромы (Ж/С)	0,39±0,007*	0,14±0,07
Высота просветных эпителиальных клеток, мкм	42,3±9,6*	21,4±4,1
Высота эпителиальных клеток в железах, мкм	34,5±13,4*	17,4±3,2

Примечание: * отличия от контроля при $p \leq 0,05$

Таким образом, модель ГЭ после овариэктомии и введения эстрогенов была верифицирована морфологически. Иммунофенотипический профиль эндометрия на модели ГЭ с применением трех групп препаратов: НПВС, иммуномодулирующих, антиэстрогенных показал интересные результаты (табл. 3). Экспрессия PrR низкая во всех группах, лишь при коррекции индолом строма рога матки приобретает умеренно повышенную рецепторную активность. Наоборот, экспрессия ER в роге матки снижается при моделировании ГЭ, а в теле матки – нет. Это можно объяснить активацией внутриклеточных систем ауторегуляции в зоне имплантации. Важно, что в группе с НПВС в теле матки выявлено снижение ER. Маркеры апоптоза неодинаково проявлены. Экспрессия CD 95 при ГЭ высокая по сравнению с контролем во всех зонах. Группа с мелоксикамом не отличается от контроля, имеет низкую экспрессию, за исключением умеренного повышения в эпителии желез рога. Другие группы значительно отличаются от группы мелоксикама, эффективного в сравнении с полиоксидонием и индолом. При ГЭ повышается экспрессия Ki-67 в теле: в железах количество клеток, «готовых» к

пролиферации, варьирует среди групп и не имеет закономерностей, лишь при коррекции индолом этот показатель в железах приближается к значениям контроля.

Таблица 3. Экспрессия рецепторов гормонов, маркеров пролиферации, апоптоза, фактора роста сосудов и клеток воспаления в матке экспериментальных крыс

Показатель	Индол	Полиоксидоний	Мелоксикам	ГЭ без коррекции	Интактная группа
PrR рог жел	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
PrR рог стр	1,0[1.0;1.0]*#	0,0[0.0;1.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
PrR тело жел	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
PrR тело стр	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
ER рог жел	3,0[3.0;3.0]#	3,0[3.0;3.0]	2,0[2.0;2.0]*	2,0[2.0;2.0]*	3,0[3.0;3.0]
ER рог стр	3,0[3.0;3.0]#	2,0[2.0;2.0]*	2,0[2.0;2.0]*	2,0[2.0;2.0]*	3,0[3.0;3.0]
ER тело жел	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	1,0[1.0;1.0]*#	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
ER тело стр	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	1,0[1.0;1.0]*#	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
VEGF рог жел	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
VEGF рог стр	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
VEGF тело жел	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
VEGF тело стр	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]	3,0[3.0;3.0]
CD 95 рог жел	3,0[3.0;3.0]*	3,0[3.0;3.0]*	1,0[1.0;1.0]#	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]
CD95 рог стр	3,0[3.0;3.0]*	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]#	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]
CD95 тело жел	3,0[3.0;3.0]*	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]#	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]
CD95 тело стр	3,0[3.0;3.0]*	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]#	3,0[3.0;3.0]*	0,0[0.0;0.0]
bcl2 рог жел	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
bcl2 рог стр	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
bcl2 тело жел	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
bcl2 тело стр	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]	0,0[0.0;0.0]
Ki-67 рог жел	2,0[2.0;3.0]#	1,0[1.0;1.0]*	1,0[1.0;2.0]	0,0[0.0;1.0]*	2,0[2.0;2.0]
Ki-67 рог стр	1,0[1.0;1.0]	1,0[1.0;1.0]	1,0[1.0;2.0]	1,0[1.0;1.0]	1,0[1.0;1.0]
Ki67 тело жел	2,0[2.0;2.0]	0,0[0.0;0.0]	1,0[1.0;1.0]	0,0[0.0;1.0]	1,0[1.0;1.0]
Ki67 тело стр	1,0[1.0;1.0]*	1,0[1.0;1.0]*	1,0[1.0;1.0]*	1,0[1.0;1.0]*	0,0[0.0;0.0]
CD138 рог	3,0[3.0;4.0]	3,5[3.0;5.0]	5,0[3.0;6.0]#	1,5[0.0;3.0]*	6,0[5.0;8.0]
CD138 тело	0,0[0.0;0.0]*	0,0[0.0;1.0]*	4,0[3.0;5.0]#	0,0[0.0;0.0]*	4,5[3.0;6.0]
CD20 рог	4,5[3.0;8.0]	6,5[5.0;8.0]	8,5[5.0;12.0]	5,0[4.0;6.0]	6,0[4.0;8.0]
CD20 тело	2,5[2.0;3.0]	0,0[0.0;1.0]*	8,0[6.0;10.0]#	2,0[0.0;3.0]	5,0[4.0;6.0]
CD4 рог	6,5[5.0;7.0]	18,5[12.0;20.0]*#	13,5[7.0;30.0]#	4,0[3.0;9.0]	4,5[4.0;7.0]
CD4 тело	3,0[2.0;4.0]	5,5[4.0;8.0]#	5,5[5.0;8.0]#	2,0[1.0;3.0]	3,5[2.0;5.0]
CD8 рог	6,0[5.0;6.0]	13,5[9.0;24.0]	8,5[6.0;19.0]	7,0[5.0;8.0]	6,0[5.0;8.0]
CD8 тело	1,5[1.0;2.0]*	6,0[5.0;6.0]#	15,5[9.0;18.0]#	2,0[0.0;3.0]*	5,0[4.0;6.0]

Примечания: жел – в железах; стр – в строме; лимфоциты считали только в строме, * отличия от контроля; # - отличия от ГЭ без коррекции при $p \leq 0,05$; для PrR, ER, VEGF, CD95, bcl2, Ki-67 – баллы, CD138, CD20, CD4, CD8 – клетки.

В норме CD138, CD20, CD4 и CD8 клетки представлены равномерно (рис. 2). При модели ГЭ CD138+ клетки в роге матки и CD8+ в теле встречаются редко. Все используемые нами препараты меняют соотношение клеточных популяций в эндометрии, приближая их к показателям нормы, однако мелоксикам более эффективен в отношении Т, В- клеток, плазмоцитов и Т-хелперов в роге и теле матки, а полиоксидоний – преимущественно в роге. Использование препаратов смещает соотношение CD4+/CD8+ лимфоцитов в сторону Т-хелперов.

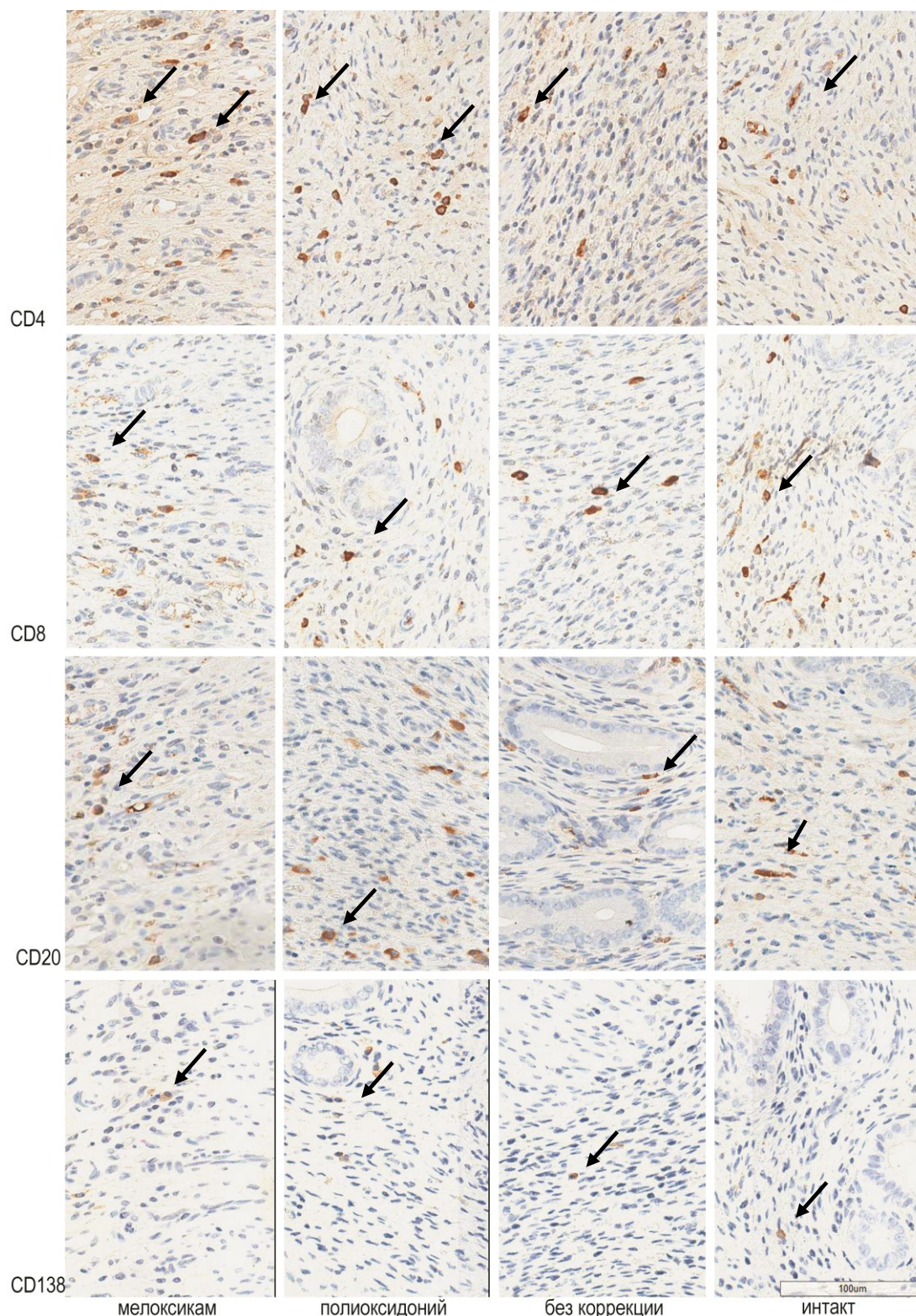


Рисунок 2. Экспрессия маркеров воспаления в роге матки крыс с разными подходами к коррекции ГЭ. ИГХ. Объектив 40х. Реакция в клетках (стрелки).

Таким образом, при ГЭ компенсаторно снижается количество ER, активность пролиферации в железах и число В-лимфоцитов, но резко активируется апоптоз. Индол оказывает эффект роста чувствительности к PrR и приближает экспрессию Ki-67 в железах к значениям интактной группы. Мелоксикам приближает к норме число рецепторов апоптоза, маркеров Ki-67 и инфильтрации иммунными клетками, нормализуя все показатели в роге, кроме ER, на которые он влияет в теле матки.

В наиболее опасной для пролиферации и метаплазии зоне (аналог шейки матки) динамика иная: на модели ГЭ растет активность апоптоза и пролиферации и снижается число Т и В-лимфоцитов, при этом мелоксикам нормализует показатели иммунокомпетентных клеток и, как и в других участках матки, нормализует кинетику клеточных популяций (экспрессию маркера апоптоза), а индол и полиоксидоний не оказывают такой эффект.

При корреляционном анализе выявлена положительная связь между экспрессией ER и пролиферацией эпителиоцитов желез рога матки. Выявлена сильная положительная корреляция между числом CD4, CD8 и CD138 лимфоцитов в строме рогов и тела матки внутри групп. Это указывает на комплексные взаимосвязанные эффекты ГЭ. Модель ГЭ проявилась морфологической трансформацией тканей, обусловленной изменением баланса пролиферации и апоптоза. Мы не выявили увеличения маркеров лимфоцитов при ГЭ (вследствие временного фактора или малой активности клеточных механизмов в воспалении). При этом НПВС на модели ГЭ оказывает эффект на эндометрий рога и тела матки, приводя гистофизиологические ИГХ показатели к значениям, близким к контролю.

Эпителий тела матки крысы по аналогии с шейкой матки женщины по сравнению с зонами вынашивания плода, является пролиферативно, метапластически и трансформационно более опасной зоной и подвержен инфицированию. Поэтому патогенетический эффект мелоксикама в этой зоне представляет интерес как препарата, снижающего чувствительность клеток к избытку эстрогенов через простагландины и цитокины. А динамика лимфоцитов не противоречит понятиям патофизиологии воспаления, поскольку мы работаем с моделью не воспаления, а ГЭ и эндокринной дисрегуляции, где изменения воспалительных маркеров вторичны, а ингибитор циклооксигеназы 2 нормализует гистофизиологию матки опосредованно. Присутствие иммунокомпетентных клеток является базой иммунного гомеостаза ткани, на что указывают результаты измерений в контроле.

Результаты клинического раздела работы. Морфология иллюстрирует патофизиологические пути изменений эндометрия. Основными проявлениями ГЭ у женщин являются наличие множества расширенных, ветвящихся желез при скудной строме (соотношение площадей 3:1); полиповидные выросты эндометрия, очаги разных метапластических изменений при отсутствии атипии (нормальное ядерно-цитоплазматическое отношение, ровные контуры кариолеммы, отсутствия атипических митозов); гиперемия спиральных артерий, чередование участков отека и фиброза стромы.

Иммунные клетки инфильтрируют строму и эпителий; они расположены диффузно или очагами, формируя агрегаты и фолликулы с герминативными центрами, что свидетельствует о персистирующей антигенной стимуляции. Преобладают малые лимфоциты и макрофаги; есть единичные клетки с

плазмоцитоплазмой, эксцентричным ядром и перинуклеарным просветлением (идентифицированы как CD138⁺ плазмоциты). Маркер CD138 выявляет экспрессию и в цитоплазме клеток фибробластического ряда (рис. 3), это маркер синдекана 1, белка, связывающегося с молекулами гепарансульфата и хондроитинсульфата, указывает на реактивность стромы при ГЭ.

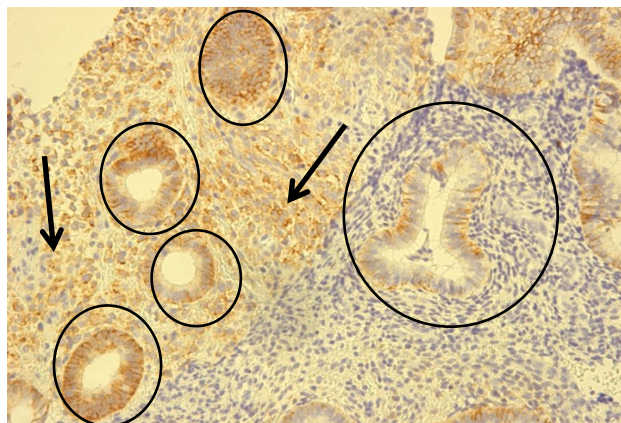


Рисунок 3. Соскоб полости матки. ИГХ с маркером CD138. Объектив 40х. CD138⁺ неатипическая железистая ГЭ. Позитивная цитоплазматическая реакция в строме (стрелки) и эпителии желез (внутренний позитивный контроль, круги).

Морфологическая диагностика неатипической ГЭ требует ИГХ для выявления ХЭ, подтвержденного инфильтрацией CD138⁺ клетками и лимфоцитами, что стало вторым этапом работы. ИГХ с CD138 в нашей выборке установило наличие ХЭ как фона ГЭ, разделив выборку на две группы: CD138⁺ ГЭ (n=19, 39 % выборки) и CD138⁻ ГЭ (n=31, 61%).

Показатели адаптивного иммунитета в материале пациенток с CD138⁺ ГЭ продемонстрировали гетерогенность как внутри этой группы, так и по отношению к группе CD138⁻ ГЭ, на основании чего они разделены на подгруппы (табл. 4).

Таблица 4. Экспрессия маркеров клеточного и гуморального иммунитета при ГЭ

ИГХ маркер	Подгруппа 1 CD138 ⁺ ГЭ (n=10)	Подгруппа 2 CD138 ⁺ ГЭ (n=9)	CD138 ⁻ ГЭ (n=31)
CD 138	8,21±0,03#	3,56±0,01*#	0
CD 4	57,34±3,01#	14,02±1,01*#	7,11±0,21
CD 8	28,61±3,51#	35,87±4,12*#	8,02±0,59
CD 4/CD 8	2,00±0,04#	0,39±0,01*#	0,89±0,02
CD 20	23,02±1,01#	59,85±0,87#	2,31±0,01
CD 56	10,02±0,78#	42,23±1,02*#	9,28±1,11

Примечания: * - различия между подгруппами 1 и 2; # - между группами CD138⁺ ГЭ и CD138⁻ ГЭ при $p \leq 0,05$; измерение в абсолютных числах (клеток в поле зрения).

Ключевое отличие подгрупп – по индексу CD4/CD8, он свидетельствует о количественном паритете клеточных популяций и готовности локального иммунитета к адаптивной реакции в зависимости от агента.

Группа CD138⁻ ГЭ также неоднородна по результатам исследования иммунных клеток и рецепторной активности ER и PrR. В большинстве случаев (n=27) определяется выраженная позитивная ядерная реакция с ER и PrR как в эпителии желез (Allred score 5+3=8), так и в клетках стромы (Allred score 5+3=8), что свидетельствует о сохранной рецептивности эндометрия. При этом у 4 пациенток выявлено снижение активности ER в эпителии желез с соотношением ER и PrR 1:2. При этом стромальные клетки демонстрируют стабильно высокие показатели ядерной экспрессии ER и PrR независимо от реакций в эпителиальном компоненте. Данный факт свидетельствует об истощении рецепторного аппарата со снижением ER. Детально проанализировав ИГХ реакции маркеров иммунных клеток у этих пациенток, мы отметили превышение показателей CD4 и CD8 со сдвигом индекса в сторону цитотоксических лимфоцитов, активацию CD20 В-лимфоцитов и CD56 NK-клеток. Описанные характеристики клеточных компонентов адаптивного иммунитета, в комплексе с данными об истощении ER, могут являться показателями *неполной морфологической картины хронического эндометрита при CD138⁻ГЭ*, нуждающейся в детализации его этиологии.

Анализ ИГХ реакций с маркерами адаптивного иммунитета, ER и PrR у женщин с CD138⁺ ГЭ, на основании которого выделены 2 подгруппы с ХЭ на фоне ГЭ, позволил их интерпретировать как подгруппу 1 с провоспалительным иммунным ответом (n=10) и подгруппу 2 с противовоспалительным иммунным ответом (n=9) (табл. 4).

В биоптатах пациенток подгруппы 1 преобладают экссудативно-альтеративные процессы, количество плазмоцитов велико (15-16 в поле зрения). В инфильтратах CD4 клетки формируют демаркационный вал, а CD8 располагаются внутри его, отмечен сдвиг CD4/CD8 до 2,00±0,04 и преобладание Т-лимфоцитов хелперов, что свидетельствует о векторной клональной их пролиферации для реализации ответа, направленного на элиминацию инфекционных агентов. Активен и гуморальный иммунитет с наличием В-лимфоцитов в зонах лимфоидных скоплений и в виде диффузно рассеянной в строме клеточной популяции (рис. 4).

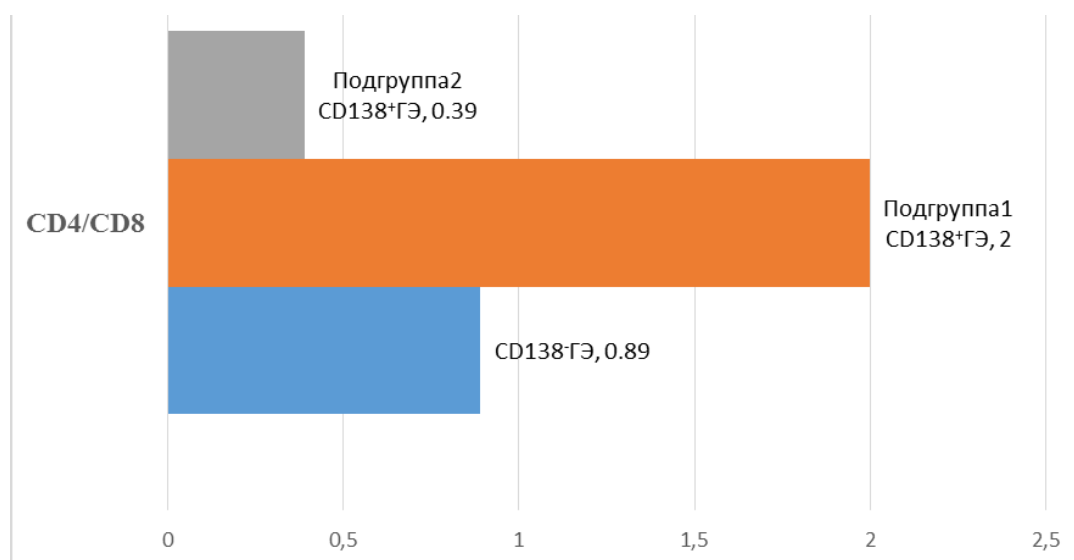


Рисунок 4. Показатели иммунорегуляторного индекса CD 4/CD 8 (единиц) у пациенток с неатипической ГЭ с/без фонового хронического эндометрита.

В подгруппе 2 выявлена инверсия индекса с доминированием цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. $CD 8^+$ клетки в виде рассеянной популяции или образуют агрегаты. Это демонстрирует доминанту цитотоксических реакций, направленных на ликвидацию клеток с внутриклеточной персистенцией инфекционных агентов и агрессией к собственным клеткам организма. Локальная гиперэргия их может приводить к развитию аутореактивности. В эндометрии женщин подгруппы 2 преобладают пролиферативные иммунные процессы над альтеративными, с выраженным ремоделированием стромального компонента за счет пролиферации фибробластического дифферона, что может свидетельствовать в пользу пролонгации воспалительного процесса и аутоиммунизации стромы. Это подтверждают реакции с CD 20, CD 56. При сопоставлении соотношения ER к PrR и фазы цикла, в ряде случаев (n=9) отмечено снижение количества ER.

Суть патогенетических исследований воспаления при ГЭ отражена на рис. 5.

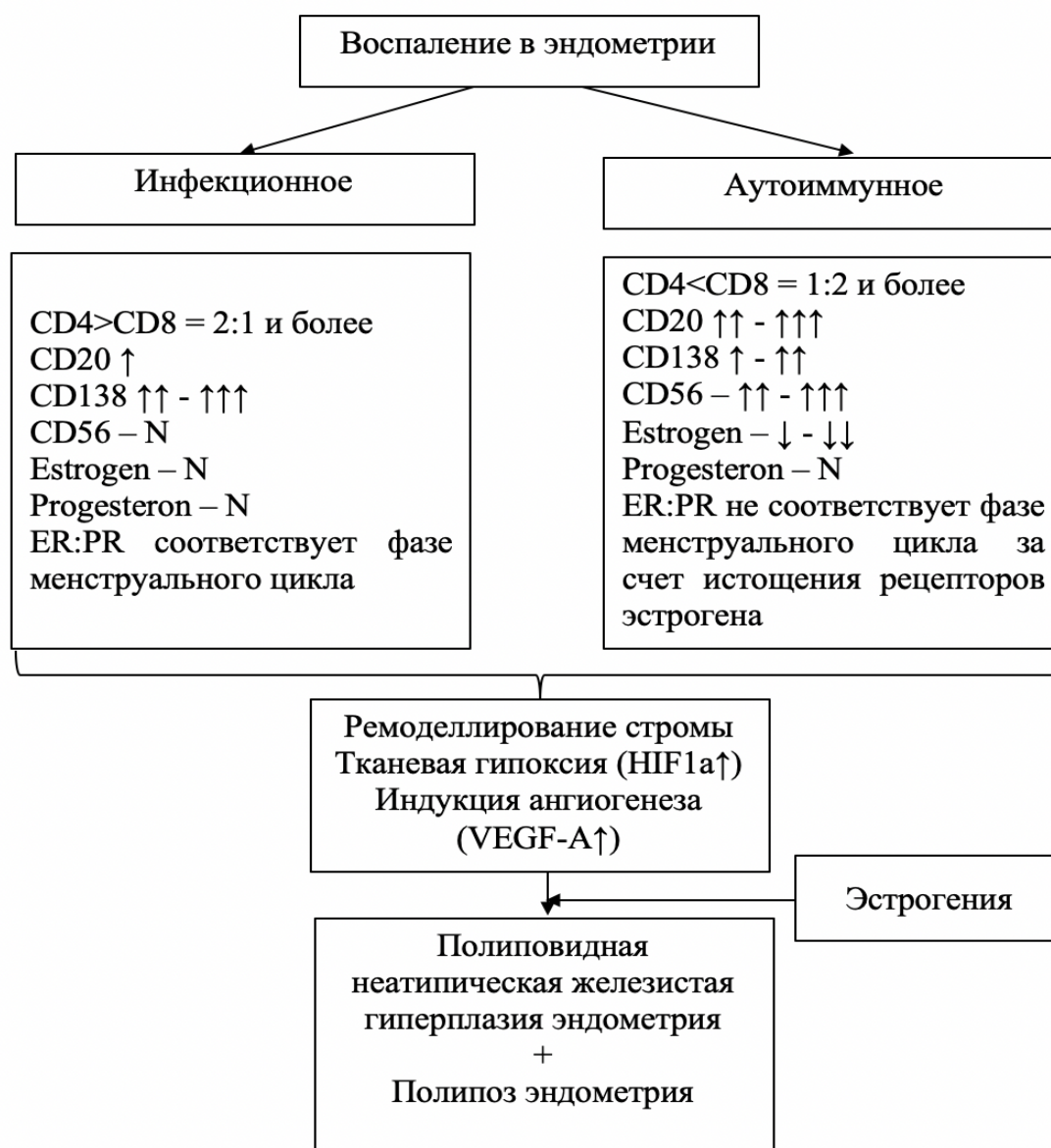


Рисунок 5. Механизм формирования неатипической железистой гиперплазии на фоне пролонгированного воспаления в эндометрии.

Диагностический алгоритм выявления и коррекции слабоактивного воспаления при неатипической железистой ГЭ подразумевает, что после гистологической оценки по показаниям назначают ИГХ для выявления иммунного и гормонально-рецепторного дисбаланса. Это дает направление детализации клинико-анамнестических данных и дополнительных исследований. Такой алгоритм позволяет подобрать этиотропную, гормональную и патогенетическую терапию персонально для каждой пациентки с учетом ее данных (рис. 6).



Рисунок 6. Алгоритм диагностики и лечения неполной морфологической картины хронического эндометрита на фоне неатипической железистой гиперплазии.

Алгоритм создан по запросу клиницистов, он легко реализуем в медицинских учреждениях поликлинического звена, доступен, патогенетически и морфологически обоснован.

Заключение. Изучены закономерности взаимосвязанных гиперпластических, воспалительных и иммунных изменений эндометрия, представляющие интерес как диагностические критерии и для патогенетической коррекции в практике.

Создана и верифицирована модель ГЭ для изучения гистофизиологии эндометрия. Исследованы маркеры пролиферации, апоптоза, воспаления, рецепторов гормонов при ГЭ и ее патогенетической коррекции (НПВС, растительным антагонистом эстрогенов и иммуномодулятором). Выявлены взаимосвязанные проявления гиперэстрогении (экспрессия ER, пролиферация эпителия и активность CD 4⁺, CD 8⁺ и CD 138⁺ клеток). НПВС вызывает эффект, приводя все ИГХ параметры к значениям, близким к норме.

В эндометрии женщин выявлена динамика иммунных маркеров при ГЭ. Морфология проиллюстрировала патофизиологические пути изменений при ГЭ, а выявление CD138⁺ клеток верифицировало ХЭ в 39 % ГЭ. По данным расширенной ИГХ (иммунные клетки, рецепторы гормонов), расчета индекса CD4/CD8 установлена гетерогенность пациенток с ХЭ на фоне ГЭ (преобладание провоспалительного или противовоспалительного ответа). Среди женщин с CD138⁻ реакцией, у 15% выявлена неполная морфологическая картина ХЭ, что требует поиска причин и влияет на терапию. Разработан и внедрен дифференцированный подход выявления признаков и понимания роли воспаления при неатипической железистой ГЭ у пациенток с CD138⁻ и CD138⁺ ИГХ статусом, включающий алгоритм и протоколы диагностики и лечения.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте выявлено значимое увеличение железисто-стромального соотношения с ростом железистого компонента ($p=0,0012$), увеличение высоты эпителиальных клеток в железах ($p=0,0008$) и высоты просветных эпителиальных клеток ($p=0,001$) в роге матки при модели ГЭ в сравнении с группой без ГЭ с нормальным пролиферативным эндометрием. Это подтверждает результативность предложенной нами модели ГЭ с трансдермальным введением эстрогенов.

2. При ГЭ в железах рогов матки крыс снижается количество ER, активность пролиферации и В-лимфоцитов, резко активизируется апоптоз; индол вызывает рост числа PrR и приближает экспрессию маркера Ki-67 к норме; мелоксикам нормализует процессы апоптоза, пролиферации и инфильтрации иммунными клетками, за исключением экспрессии ER, на которую он влияет лишь в теле матки. В теле матки на модели ГЭ растет активность рецепторов апоптоза и пролиферации, снижается число Т и В-лимфоцитов; мелоксикам нормализует показатели иммунокомпетентных клеток и кинетику клеточных популяций, а индол и полиоксидоний не оказывают такой эффект.

3. Морфология иллюстрирует патофизиологические пути изменений при ГЭ у женщин: обилие желез при скудной строме (3:1); полиповидные выросты, метаплазия при отсутствии атипии; гиперемия, отек и фиброз стромы, лимфоидная инфильтрация. Выявление CD138⁺ плазмоцитов верифицирует ХЭ у 39 % женщин

с ГЭ. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) и другие показатели адаптивного иммунитета разделили группу с ХЭ почти поровну на подгруппы с провоспалительным и противовоспалительным ответом: 1) с преобладанием экссудативно-альтеративных процессов и индексом $2,00 \pm 0,04$; 2) с гиперэргией цитотоксических клеток, аутореактивностью, пролиферацией стромы и индексом $0,39 \pm 0,01$.

4. Группа CD 138⁻ ГЭ также неоднородна по результатам ИГХ исследования иммунных клеток и рецепторной активности. У меньшей части пациенток (8 % от общей выборки и 15% от группы без ХЭ) снижена активность ER в железах, сдвиг индекса CD 4/CD 8 с преобладанием цитотоксических лимфоцитов, активация CD 20⁺ В-лимфоцитов и CD 56⁺ NK-клеток. Такие изменения адаптивного иммунитета при истощении ER, могут являться показателями неполной морфологической картины ХЭ при CD 138⁻ГЭ, нуждающейся в уточнении причин.

5. Разработан и внедрен в практику дифференцированный подход выявления признаков и роли воспаления при неатипической железистой ГЭ у пациенток с CD 138⁻ и CD 138⁺ ИГХ статусом маркера плазмоцитов, включающий алгоритм и протоколы диагностики и лечения, в том числе и для неполной морфологической картины ХЭ с целью своевременного выявления пациенток, их наблюдения по расширенному патогенетически обоснованному протоколу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан способ моделирования ГЭ у полиэстричных лабораторных грызунов с усовершенствованной техникой овариэктомии и трансдермальным введением эстрогенов на протяжении 14 суток с последующей гистологической верификацией. Способ минимизирует риски воспалительных осложнений, что важно для патофизиологических экспериментов и позволяет проводить морфологические исследования поэтапно с повторным оперативным вмешательством.

2. В клинической практике важно учесть, что воспаление играет патогенетическую роль в развитии неатипической железистой ГЭ, сопровождается истощением рецепторного аппарата в эндометрии и требует коррекции медикаментозного лечения, с учетом этиологических факторов. В связи с чем, пациенткам с клинико-морфологическими признаками ГЭ рекомендованы: 1) проведение ИГХ исследования с CD 138, CD 4, CD 8, CD 20, CD 56, ER, PR на материале соскобов полости матки или биопсии эндометрия; 2) детализация клинико-anamnestических данных (внутриматочные контрацептивы, аборты, привычное невынашивание, инфекции половых путей, аутоиммунные и вирусные заболевания); 3) исключение патологии яичников (УЗИ, онкомаркеры); 4) скрининг инфекций половых путей методом ПЦР.

3. Разработан алгоритм диагностики и лечения неполной морфологической картины хронического эндометрита на фоне неатипической железистой ГЭ для своевременного выявления пациенток, их наблюдения по расширенному протоколу с предлагаемыми описанными лабораторными и морфологическими методиками, включая преаналитический и аналитический этап оценки результата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гиперплазия эндометрия и воспаление: механизмы формирования пролиферативных процессов / А. В. Кубышкин, Е. П. Коваленко, И. И. Фомочкин, О.В. Карапетян, Е.Ю. Зяблицкая, Т.П. Макалиш, Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), С.В. Литвинова, Г.И. Подгорный, Е.П. Голубинская, М.А. Кальфа – Москва: ООО "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-7867-7.

2. Гиперплазия эндометрия: патогенетические лечебные подходы (экспериментальное исследование) / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Т. П. Макалиш, Г.И. Подгорный, М.А. Кальфа, Н.С. Прасолов, А.В. Кубышкин, Е.П. Коваленко, Е.Ю. Зяблицкая // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2024. – Т. 13, № 1. – С. 59-68.

3. Патоморфологические особенности эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне лейомиомы матки / З.С. Румянцева, А.Н. Сулима, Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Е.Ю. Зяблицкая, С.С. Аникин, И.С. Глазков, А.А. Кешведина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 6. – С. 81-89.

4. Морфологическая верификация хронического эндометрита при гиперплазии эндометрия / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Е.П. Голубинская, Е.Ю. Зяблицкая, А.В. Марулова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 14-20.

5. Алгоритм лечения при неполной картине хронического эндометрита на фоне гиперплазии эндометрия / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Е.П. Голубинская, Е.Ю. Зяблицкая, П.Е. Максимова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2024. – Т. 9, № 1. – С. 17-24.

6. Иммунофенотипический профиль эндометрия при экспериментальной гиперплазии / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Т.П. Макалиш, Г.И. Подгорный, М.А. Кальфа, Н.С. Прасолов, А.В. Кубышкин, Коваленко Е.П., Зяблицкая Е.Ю. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 3(93). – С. 78-83.

7. Хроническое воспаление при простой гиперплазии эндометрия / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Е.П. Голубинская, Е.Ю. Зяблицкая, П.Е. Максимова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 14-21.

8. Разработка новых диагностических подходов при гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / А.В. Марулова, Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Л.Е. Сорокина // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Симферополь, 18 апреля 2024 г. – Симферополь, 2024. – С. 310-311.

9. Патогенетическая роль воспаления при неатипической гиперплазии эндометрия / Н.И. Волоцкая (Шаврова Н.И.), А.В. Марулова // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : Материалы XXVII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 20 апреля 2024 г. – Санкт-Петербург: ООО Издательский дом "Сциентиа", 2024. – С. 542-543.

10. Экспериментальное моделирование гиперплазии эндометрия у лабораторных грызунов / Н.С. Прасолов, Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Е.Ю.

Зяблицкая, А.В. Кубышкин // VolgaMedScience: Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 г. – Нижний Новгород: ФГБОУВО "Приволжский исследовательский медицинский университет", 2022. – С. 102-103.

11. Моделирование гиперплазии эндометрия в эксперименте *in vivo* / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), Н.С. Прасолов // Теоретические и практические аспекты современной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Симферополь, 26 апреля 2022 г. – Симферополь, 2022. – С. 244-246.

12. Менопауза: современные стандарты диагностики и коррекции нарушений / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), А.Н. Сулима, З.С. Румянцева // Врач. – 2021. – Т. 32, № 3. – С. 66-72.

13. Модель гиперплазии эндометрия в морфологическом экспериментальном исследовании / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), А.В. Марулова // Медицинская наука Крыма: от истоков к современности: сборник материалов Научно-практической конференции, Симферополь, 22 декабря 2022 г. – Симферополь, 2022. – С. 99-102.

14. Анализ морфофункциональных изменений эндометрия у пациенток на фоне миомы матки, манифестирующей аномальными маточными кровотечениями / Н.И. Волоцкая (Н.И. Шаврова), З.С. Румянцева // Forcipe. – 2019. – Т. 2, № S1. – С. 136-137.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальное маточное кровотечение

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ИГХ – иммуногистохимия

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РЭ – рак эндометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЭ – хронический эндометрит

ЦНИЛ – Центральная научно-исследовательская лаборатория

ЭИН – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия