

Маркеры регуляции внутреннего пути апоптоза у пациенток репродуктивного возраста с различной внутриматочной патологией

М.М. Дамиров^{✉1}, А.П. Иерусалимский¹, Н.В. Боровкова^{1,2}, О.Б. Юрченко¹, М.В. Сторожева¹, Г.А. Нефедова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. В последние десятилетия отмечается рост внутриматочной патологии (ВП), которую диагностируют у 38–72% женщин репродуктивного возраста. В патогенезе ВП важную роль играет нарушение баланса процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток.

Цель. Определить содержание белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в лимфоцитах крови и клетках эндометрия у больных репродуктивного возраста с разными нозологическими формами ВП.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-инструментально-биохимическое исследование у 47 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 39,5±2,74 года) с разной ВП. У всех больных применяли клинические, эхографические, гистероскопические и морфо-биохимические методы исследований. **Результаты.** Установлено, что у пациенток с полипом эндометрия выявлен наиболее выраженный дисбаланс апоптотических факторов. У больных с этой патологией в эндометрии на фоне значимого возрастания проапоптотических факторов, таких как белок p53, цитохром С и расщепленная PARP (Cleaved PARP), отмечается статистически значимое увеличение противоапоптотического белка Bcl-2 по сравнению с женщинами без ВП. Одновременное увеличение Bcl-2 определяется в лимфоцитах крови.

Заключение. Комплексное применение клинических, инструментальных и биохимических методов обследования способствует повышению точности диагностики разных нозологических форм ВП. Интерпретацию клинических данных целесообразно проводить с учетом результатов инструментально-биохимического исследования, что позволит оптимизировать лечебную тактику и предотвратить вероятность развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: внутриматочная патология, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, субмукозная миома матки, белки-регуляторы апоптоза, внутренний путь апоптоза

Для цитирования: Дамиров М.М., Иерусалимский А.П., Боровкова Н.В., Юрченко О.Б., Сторожева М.В., Нефедова Г.А. Маркеры регуляции внутреннего пути апоптоза у пациенток репродуктивного возраста с различной внутриматочной патологией. Гинекология. 2025;27(3):235–240. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203400 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Актуальность

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является возрастание частоты разной внутриматочной патологии (ВП) в структуре гинекологической заболеваемости [1–4]: от 15 до 50% [5]. Истинная распространенность разных нозологических форм ВП остается неустановленной из-за нередкого бессимптомного течения заболевания [6–8].

ВП – условное обозначение большой группы заболеваний, возникающих в полости матки, включающее в себя: гиперплазию и полипы эндометрия, субмукозную миому матки (СММ), аденомиоз, внутриматочные синехии и др. [1, 9, 10]. Неослабевающий интерес к данной проблеме обусловлен

отсутствием специфических патогномоничных симптомов для разных нозологических форм ВП, сложностью их клинической диагностики, выбором методов лечения, а также нередким рецидивированием заболевания [1, 10]. В последние годы отмечено «омоложение» возраста возникновения этой патологии [10]. Следует учитывать, что риск развития в матке неопластического процесса на фоне ВП колеблется от 4 до 37% [11, 12].

Современный этап развития медицины характеризуется изучением механизмов возникновения патологических процессов на молекулярном уровне. В основе патогенетического развития разных видов ВП лежат не только гормо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. научным отд-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». E-mail: damirov@inbox.ru

Иерусалимский Александр Петрович – мл. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Боровкова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, зав. научным отд-нием биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», доц. каф. клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Юрченко Оксана Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Сторожева Майя Викторовна – науч. сотр. отд-ния биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

Нефедова Галина Александровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»

[✉]Mikhail M. Damirov – D. Sci. (Med.), Prof., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: damirov@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6289-8141

Alexandr P. Ierusalimskiy – Res. Assist., Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0009-0001-6338-3155

Natalya V. Borovkova – D. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-8897-7523

Oksana B. Yurchenko – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-3888-4345

Mayya V. Storozheva – Res. Officer, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0003-1927-2404

Galina A. Nefedova – Cand. Sci. (Med.), Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. ORCID: 0000-0002-8452-8499

Markers of the intrinsic apoptosis pathway in reproductive-age women with various intrauterine pathologies. A retrospective study

Mikhail M. Damirov^{✉1}, Alexandr P. Ierusalimskiy¹, Natalya V. Borovkova^{1,2}, Oksana B. Yurchenko¹, Mayya V. Storozheva¹, Galina A. Nefedova¹

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. In recent decades, the frequency of various intrauterine pathologies (IUPs) has increased, which is diagnosed in 38–72% of women of reproductive age. An imbalance in cell proliferation, differentiation, and death plays a crucial role in the pathogenesis of IUPs.

Aim. To determine the content of proteins regulating the internal pathway of apoptosis in endometrial cells and circulating lymphocytes in patients of reproductive age with various IUPs.

Materials and methods. A comprehensive clinical, instrumental, and biochemical assessment was conducted in 47 women of reproductive age (mean age was 39.5±2.74 years) with various IUPs. Clinical, ultrasound, hysteroscopic, morphological, and biochemical methods were used in all patients.

Results. In patients with an endometrial polyp, the most pronounced imbalance of apoptotic factors was detected. In such patients, a statistically significant increase in the Bcl-2 anti-apoptotic protein was observed in the endometrium, as well as a considerable increase in pro-apoptotic factors, including p53 protein, cytochrome C, and cleaved PARP, compared to female subjects without IUPs. The simultaneous elevation in Bcl-2 was determined in circulating lymphocytes.

Conclusion. The combination of clinical, instrumental, and biochemical methods of examination enhances the accuracy of diagnosing various IUPs. Interpretation of clinical data should be carried out taking into account the results of instrumental and biochemical research, which will optimize treatment tactics and prevent the likelihood of disease recurrence.

Keywords: intrauterine pathology, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, submucous uterine fibroids, apoptosis regulator proteins, intrinsic apoptosis pathway

For citation: Damirov MM, Ierusalimskiy AP, Borovkova NV, Yurchenko OB, Storozheva MV, Nefedova GA. Markers of the intrinsic apoptosis pathway in reproductive-age women with various intrauterine pathologies. A retrospective study. *Gynecology*. 2025;27(3):235–240. DOI: 10.26442/20795696.2025.3.203400

нальные механизмы, изменения иммунной системы, но и возникающий дисбаланс факторов пролиферации и апоптоза клетки [13–15]. Нормальная эндометриальная функция требует регуляции клеточной пролиферации и дифференциации, поэтому нарушения в этих процессах могут привести к развитию разных форм ВП. Именно поэтому особенно актуальным становится исследование механизмов нарушения процессов программируемой гибели клеток при ВП. Таким образом, высокая частота заболевания разными видами ВП у женщин репродуктивного возраста, трудности в диагностике и лечении определяют поиск новых механизмов развития заболеваний, связанных с изучением характера регуляции апоптотической гибели клеток.

Цель исследования – определение содержания белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в лимфоцитах крови и клетках эндометрия у больных репродуктивного возраста с разными нозологическими формами ВП.

Материалы и методы

Материалом исследования явились данные комплексного клинко-инструментально-биохимического обследования 47 женщин репродуктивного возраста с разными видами ВП (средний возраст – 39,5±2,74 года), находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» с 2023 по 2024 г.

Больные распределены на 4 группы в зависимости от результатов морфологического исследования. Первую группу составили 16 (34%) больных, у которых при гистологическом исследовании диагностировали гиперплазию эндометрия без атипии (ГЭ); во 2-ю группу включены 18 (38,3%) пациенток с полипом эндометрия (ПЭ); в состав 3-й группы вошли 13 (27,7%) женщин с СММ. Группу сравнения составили 17 женщин репродуктивного возраста, у которых по результатам морфологического исследования не диагностировали ВП.

Всем пациенткам выполнено комплексное клинко-инструментально-лабораторное обследование. После деталь-

ного анализа жалоб, данных анамнеза, результатов гинекологического исследования для уточнения клинического диагноза проводили обследование больных с применением инструментальных методов: трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза в 2- и 3D-режимах, а также гистероскопии (ГС) и/или гистерорезектоскопии (ГРС) с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) эндоцервикса и эндометрия. РДВ проводили щупами, чтобы не повредить тканевую структуру эндометрия. Материал, получаемый после такого выскабливания, не осложняет работу морфологам и позволяет поставить правильный диагноз. При проведении УЗИ выполняли продольное и поперечное сканирование внутренних половых органов с определением положения матки, ее размеров, характеристик внутренней структуры, срединного маточного эха (М-эха) и диагностику придатков матки. При подозрении на ВП особое внимание обращали на толщину и структуру срединного М-эха в сопоставлении полученных данных с параметрами, характерными для определенного возраста, фазы менструального цикла [16]. УЗИ выполняли на ультразвуковом аппарате Voluson S10 (Корея) с применением трансвагинального датчика 4 МГц и конвексного датчика 6 МГц.

ГС и/или ГРС с РДВ эндоцервикса и эндометрия выполнена всем больным. Визуализацию стенок полости матки проводили с помощью эндоскопического оборудования фирмы Storz (Германия). В качестве жидкости для расширения полости матки применяли 0,9% раствор натрия хлорида. Аппаратный поток жидкости составил 400 мл/мин, аппаратное давление подаваемой жидкости – 150 мм рт. ст. Все операции проводили под общим обезболиванием.

Заключительным и решающим методом диагностики разных видов ВП являлось гистологическое исследование соскоба слизистой оболочки матки, полученного после ее выскабливания [17, 18]. Исследование материала проводили в отделе патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифо-

Таблица 1. Концентрация в лимфоцитах крови белков, участвующих в регуляции внутреннего пути индукции апоптоза клеток, у пациенток с ВП**Table 1. The levels of proteins involved in the regulation of the internal pathway of cell apoptosis induction in circulating lymphocytes of patients with intrauterine pathologies**

Группы пациенток	Bcl-2, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Каспаза 3, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Cleaved PARP, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Цитохром С, пг/мл; Me (Q1; Q3)	p53, пг/мл; Me (Q1; Q3)
ГЭ (n=16)	1017 (861,5; 1518); p=0,255	43,5 (38,5; 49,5); p=0,128	10,05 (8,35; 16,225); p=0,172	2846,5 (2752,75; 3441,5); p=0,025	612 (405,25; 853,75); p=0,360
ПЭ (n=18)	3899 (733; 5988); p=0,039	51 (41; 79); p=0,033	14 (6; 22); p=0,222	2617 (2280; 3647); p=0,579	771 (472; 1262); p=0,175
Лейомиома матки (n=13)	1019 (871,75; 1192,75); p=0,270	38,5 (38; 42); p=0,740	9,4 (8,6; 12,25); p=0,315	3097,5 (2769; 3314,25); p=0,109	689,5 (549; 778,25); p=0,230
Здоровые женщины (n=17)	754 (680,5; 1108,5)	39 (34,5; 41,5)	7,5 (5,75; 10,05)	2580 (2294,5; 2781)	496 (433,5; 576)

Здесь и далее в табл. 2: p – уровень значимости отличий (с группой сравнения), критерий Манна–Уитни.

совского». Морфологическую картину интерпретировали в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы Всемирной организации здравоохранения (Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 2020) [19].

Непосредственно перед выполнением операции (ГС/ГРС с РДВ эндоцервикса и эндометрия) для исследования белков-регуляторов апоптоза у исследуемых групп пациенток производили забор биоматериала из полости матки с помощью урогенитального зонда «Тип D». В клетках эндометрия и лимфоцитах крови исследовали концентрацию белков, участвующих в активации внутреннего пути апоптотической гибели клеток: ингибирующий апоптоз белок Bcl-2, ядерный белок p53, проапоптотический фактор – цитохром С, а также определяли содержание каспазы 3 и расщепленной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Cleaved PARP) как маркера апоптоза [20]. Мультиплексный анализ проводили на платформе LumineX 200 (технология xMAP) с использованием набора реагентов ProcartaPlex™ Human Apoptosis Panel, bplex. Концентрации определяемых факторов выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Результаты проведенных исследований представлены в виде медианы (Me), 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартиля. При сравнении показателей использовали критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня значимости составило $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинической картины у наблюдаемых групп больных показал, что большинство (54,7%) пациенток поступали в институт с клиникой аномальных маточных кровотечений из половых путей. Жалобы на межменструальные кровяные выделения предъявляли 8 (50%) больных с ГЭ, а на обильные менструальные кровотечения – 6 (37,5%) женщин. Обильные менструальные кровотечения беспокоили 5 (27,8%) пациенток с ПЭ, а 1 (5,6%) больная отмечала межменструальные кровяные выделения. Бессимптомное протекание ПЭ наблюдалось у 9 (50%) женщин. В группе больных с СММ 5 (38,5%) женщин отмечали межменструальные кровяные выделения, в то время как обильные менструальные кровотечения беспокоили 1 (7,7%) пациентку. Среди пациенток без ВП жалобы на обильные менструальные кровотечения предъявляли 7 (41,2%) больных, а на межменструальные кровотечения – 2 (11,8%) женщины. Боль в нижних отделах живота отмечалась у 8 (17%) больных с ВП.

При выполнении УЗИ больным с подозрением на ГЭ особое внимание обращали на толщину и структуру переднезаднего размера срединного М-эхо, сравнивая полученные данные с днем менструального цикла. Локальное или рав-

номерное увеличение толщины переднезаднего размера срединного М-эхо, повышение эхогенности и неоднородную структуру эндометрия расценивали как подозрение на патологию эндометрия [16, 21]. Диагностическими признаками ПЭ являлись локальное утолщение М-эхо, наличие включений в структуре повышенной или неравномерной эхогенности округлой либо овальной формы [16, 21, 22]. Точность диагностики значительно возростала при проведении цветового доплеровского картирования (в 67% наблюдений регистрировали наличие эхосигналов кровотока). Эхо-признаками СММ служили округлые гипоэхогенные образования четких контуров, выступающие в полость матки, с наличием очагов васкуляризации. Размеры узлов варьировали от 15 до 30 мм (в среднем составили $24 \pm 1,7$ мм).

Всем 16 больным с подозрением на ГЭ по результатам УЗИ проводили ГС, которая позволяла визуально оценивать состояние всех стенок полости матки, а после удаления функционального слоя эндометрия – сделать заключение о характеристике его базального слоя. Следует учитывать, что при выполнении РДВ полное удаление всего эндометрия наблюдается только у 35–50% больных, причем в удаленных тканях могут быть как доброкачественные, так и злокачественные процессы [1, 3]. В Национальном руководстве по гинекологии отмечено, что «... даже опытным гинекологам при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки без ГС не удается удалить полностью или диагностировать патологический субстрат в матке в 43–96% наблюдений» [10]. У 18 пациенток после диагностики ПЭ произведена ГРС с иссечением петлевым электродом сосудистой ножки полипа. При контрольной ГС у всех больных диагностировано полное удаление полипа. Выполнение ГРС-операций повысило значительно снижение рецидивов и повысило эффективность лечения ВП. У всех больных исследуемой группы с СММ также выполнено удаление миоматозного узла при помощи ГРС. Предварительный эндоскопический диагноз ориентировал врача-морфолога на характер ВП.

С целью исследования недостаточно изученных патогенетических механизмов развития рассматриваемых форм ВП проведено исследование некоторых белков, участвующих в активации внутреннего пути апоптоза клеток в лимфоцитах крови пациенток (табл. 1). У женщин с ГЭ без атипии отмечено достоверное увеличение цитохрома С в лимфоцитах крови, проапоптотического фактора, запускающего каспазный каскад реализации апоптотической смерти клетки. Следует отметить, что не выявлено изменения содержания других белков-регуляторов в лимфоцитах крови по сравнению с пациентками без ВП. Обращало на себя внимание статистически значимое увеличение концентрации про-

Таблица 2. Концентрация белков, участвующих в регуляции внутреннего пути индукции апоптоза клеток, у пациенток с ВП в клетках эндометрия**Table 2. The levels of proteins involved in the regulation of the internal pathway of cell apoptosis induction in endometrial cells of patients with intrauterine pathologies**

Группы пациенток	Bcl-2, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Каспаза 3, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Cleaved PARP, пг/мл; Me (Q1; Q3)	Цитохром С, пг/мл; Me (Q1; Q3)	p53, пг/мл; Me (Q1; Q3)
ГЭ (n=16)	1488 (1099,75; 1787,25); p=0,535	85 (61,5; 138,6); p=0,535	9,2 (6,65; 10,05); p=0,400	4545,5 (3296,75; 5088,25); p=0,535	675 (539,75; 978,5); p=0,197
ПЭ (n=18)	10190 (1968; 18580); p=0,012	172 (109; 228); p=0,278	32 (18; 44); p=0,008	5672 (4255; 6796); p=0,039	2276 (954; 3797); p=0,027
Лейомиома матки (n=13)	1230,5 (909,75; 1788,5); p=0,740	90 (65,25; 131,25); p=0,601	8,15 (6,6; 12,8); p=0,669	3957 (3728,25; 4565,75); p=0,475	552,5 (416,75; 911,25); p=0,813
Здоровые женщины (n=17)	1374 (1298,5; 1514)	142 (66,5; 175)	9,7 (8,1; 11,85)	3513 (2990,5; 4724)	593 (445,5; 637,5)

тивоапоптотического белка Bcl-2 (в 5 раз) и достоверное возрастание эффекторной каспазы 3 у пациенток с ПЭ по сравнению с женщинами без ВП. Известно, что увеличение каспазы 3 происходит в эффекторной стадии апоптоза, когда изменения в клетке становятся необратимыми [13, 23]. Статистически значимое увеличение Bcl-2 в группе больных с ВП может быть ответом на чрезмерную индукцию апоптотической гибели клеток, находящихся в неблагоприятных условиях [24, 25]. Bcl-2 регулирует целостность митохондрий, блокирует высвобождение цитохрома С в цитоплазму, тем самым предупреждает индукцию митохондриального пути запуска апоптоза [26, 27].

Исследование концентрации белков-регуляторов внутреннего пути апоптоза в клетках эндометрия у пациенток с разными нозологическими формами ВП представлено в табл. 2.

У пациенток с ГЭ без атипии и с СММ нарушений концентрации белков-регуляторов апоптоза в клетках эндометрия не диагностировано в отличие от группы больных с ПЭ.

Обсуждение

Отмечено, что в исследуемой ткани у пациенток с ПЭ в клетках эндометрия статистически значимо возрастала концентрация цитохрома С и Cleaved PARP в сравнении с показателями у здоровых женщин, что свидетельствовало о повышенном уровне клеточной гибели. При этом уровень эффекторной каспазы 3 сохранялся в тех же концентрациях, что и у женщин без ВП. У больных с ПЭ в клетках эндометрия концентрация белка p53 повышалась более чем в 4 раза по сравнению с пациентками без ВП. Митохондриальный путь передачи апоптотического сигнала преимущественно связан с воздействием цитотоксических агентов или с повреждением ДНК [28]. Функция белка p53 состоит в поиске повреждений и репарации ДНК, однако при выраженном повреждении ДНК p53 высвобождается в цитоплазму клетки и участвует в индукции апоптоза [29]. Значимым эффектом активированного p53 является увеличение активности белков семейства Bcl-2 – ключевых регуляторов проницаемости наружной мембраны митохондрий [30, 31]. Однако мутация или ингибирование p53 другими белками также может прекратить его функцию, остановив при этом процесс апоптоза [32]. Показано, что PARP также участвует в репарации повреждений ДНК и ремоделировании хроматина. Известно, что PARP расщепляется каспазами на ранней стадии апоптоза, при этом ДНК-связывающий домен отделяется от каталитического домена каспазой 3, с последующей инактивацией фермента [33]. ДНК-связывающий домен необратимо соединяет межнуклеосомную ДНК в апоптотических клетках, тем самым домен прекращает доступ ферментов репарации к месту повреждения ДНК, что

делает процесс апоптоза необратимым [34]. Следует добавить, что расщепление PARP наблюдается при всех формах апоптоза, но при ингибировании Bcl-2 и каспаз расщепление данного фермента также блокируется [24]. Это подчеркивает необходимость инактивации PARP в выполнении апоптотической программы. Таким образом, у пациенток с ПЭ активирован внутренний (митохондриальный) путь запуска апоптоза клеток эндометрия, реализуемый посредством активации p53, увеличением выхода из митохондрий цитохрома С и высокой концентрацией расщепленной формы PARP. В то же время у этих пациенток отмечается резкое увеличение содержания противоапоптотического белка Bcl-2 (в 6–9 раз), что может быть связано с попыткой блокировать усиленный апоптоз клеток.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что индукция апоптоза клеток реализуется посредством двух путей: внешнего, с участием рецепторов и лигандов суперсемейства фактора некроза опухолей, и внутреннего – опосредованного высвобождением цитохрома С из митохондрий [26]. Оба пути приводят к фрагментации ДНК и ядра с образованием апоптотических телец и их быстрым фагоцитозом [26]. В ранее проведенных исследованиях нами установлено нарушение регуляции апоптотической гибели клеток эндометрия по внешнему пути у больных с ГЭ и у пациенток с ПЭ [35, 36]. В частности, в плазме крови пациенток отмечено снижение концентрации факторов, инициирующих клеточную гибель, на фоне увеличения содержания sFas, играющего роль «ловушки» и препятствующего запуску апоптоза. При этом показано, что у больных с ПЭ в эндометрии присутствовало повышенное количество апоптотических клеток на фоне увеличенного содержания противоапоптотических факторов, что говорит о нарушении нормальной регуляции клеточной гибели. Исследование формальной регуляции внутреннего пути индукции апоптоза показало нарушения, выявленные преимущественно у пациенток с ПЭ. Следует отметить увеличение концентрации цитохрома С в лимфоцитах крови у больных с ГЭ, что указывает на усиление проапоптотических процессов при возникновении рассматриваемой патологии.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования методов диагностики ВП на этапе клинического обследования больных. Для более точной диагностики ВП целесообразно проводить интерпретацию клинических данных с учетом результатов инструментально-биохимического исследования, что позволит оптимизировать лечебную тактику в зависимости от результатов обследования с целью профилактики рецидивов заболевания. Применение ГРС при лечении раз-

ных видов ВП является оптимальным методом мини-инвазивной хирургии, сохраняющим репродуктивную функцию пациенток.

Полученные в ходе исследования данные показали, что белки-регуляторы внутреннего пути апоптоза играют важную роль в развитии ВП. Наиболее выраженный дисбаланс апоптотических факторов выявлен у пациенток с ПЭ. У больных с этой патологией в клетках эндометрия на фоне значимого возрастания проапоптотических факторов (белок p53, цитохром С и расщепленная PARP) отмечается значительное увеличение количества противоапоптотического белка Bcl-2. При этом увеличение Bcl-2 определяется также в лимфоцитах крови. При другой ВП (ГЭ и СММ) не выявили изменения содержания апоптотических факторов. Полученные данные свидетельствуют о важных внутрикоммуникативных процессах у больных с разными видами ВП. Проведенный анализ поможет по-новому оценить патофизиологические механизмы развития ВП и разработать меры по профилактике их рецидивов. Необходимо дальнейшее проведение исследования изменения характера апоптоза с другими факторами для расширения представления о роли нарушения клеточной гибели в патогенезе этого заболевания, что будет не только способствовать улучшению диагностики ВП в комплексе с применением инструментальных методов, но и давать возможность разработать новые методы патогенетического лечения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

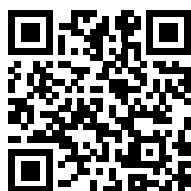
Литература/References

1. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-метод. пособие / под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014 [Vnutrimatocnaia patologii: klinika, gisteroskopicheskaia diagnostika i lechenie: uchebno-metod. posobie / pod red. prof. E.B. Rudakovoi. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2014 (in Russian)].
2. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. М., 2021. Режим доступа: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Ссылка активна на 19.08.2024 [Endometrial hyperplasia. Clinical guidelines. Moscow, 2021. Available at: https://www.rzn8gb.ru/pub/att/9_1344_482.pdf. Accessed: 19.08.2024 (in Russian)].
3. Дамиров М.М. Гиперпластические процессы эндометрия. М.: БИНОМ, 2021 [Damirov MM. Giperplasticheskie protsessy endometria. Moscow: BINOM, 2021 (in Russian)].
4. Полипы эндометрия. Клинические рекомендации. 2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/764_1. Ссылка активна на 13.04.2025 [Polipy endometrii. Klinicheskie rekomendatsii. 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/764_1. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
5. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М., и др. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):124-9 [Salamova KK, Saprykina LV, Ramazanova AM, et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):124-9 (in Russian)].
6. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Ссылка активна на 13.04.2025 [Anomal'nye matochnye krvotecheniia. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/645_2. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
7. Миома матки. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/257_2. Ссылка активна на 13.04.2025 [Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/257_2. Accessed: 13.04.2025 (in Russian)].
8. Свиридова Н.И., Ткаченко Л.В., Яхонтова М.А., и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):83-95 [Sviridova NI, Tkachenko LV, Yakhontova MA, et al. Endometrial hyperplastic processes: modern approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):83-95 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.464
9. Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015 [Adamyan LV. Sochetannye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplazia endometria). Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bolnykh. Moscow, 2015 (in Russian)].
10. Гинекология. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Ginekologia. Natsionalnoe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. GM Savelyevoi, GT Sukhikh, VN Serova, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
11. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Berlev IV, Bershteyn LM, Urmancheeva AF. Rak endometrii. Sant Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
12. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):105-6.
13. Боровкова Н.В., Дамиров М.М., Олейникова О.Н., и др. Исследования апоптоза клеток эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. *Вестник Тверского государственного университета*. 2023;4(54):160-9 [Borovkova NV, Damirov MM, Oleinikova ON, et al. Studies of endometrial cell apoptosis in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2023;4(54):160-9 (in Russian)]. DOI:10.26456/vtchem2023.4.20
14. Pecorino B, Rubino C, Guardala V, et al. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(1):e4. DOI:10.3802/jgo.2017.28.e4.
15. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):1061-75. DOI:10.1097/AOG.0000000000004989

16. Демидов В.Н., Гус А.И. Эхография органов малого таза у женщин: практ. пособие. Вып. 4. Патология полости матки и эндометрия. БМК. М.: БИНОМ, 2016. [Demidov VN, Gus AI. Ekhografia organov malogo taza u zhenshchin: prakt. posobie. Vyp. 4. Patologia polosti matki i endometria. VMK. Moscow: BINOM, 2016 (in Russian)].
17. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2015 [Andreeva IYu, Frank GA. Opukholi tela i sheiki matki. Morfologicheskaya diagnostika i genetika: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015 (in Russian)].
18. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю., Олина А.А. Эндометрий. Атлас. М.: Медиабюро StatusPraesens, 2022 [Tolibova GK, Tral TG, Kogan IYu, Olina AA. Endometrii. Atlas. Moscow: Mediabiuro StatusPraesens, 2022 (in Russian)].
19. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. 2020. Available at: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>. Accessed: 13.04.2025.
20. Подгорная А.С., Захарко А.Ю., Шибаева Н.Н., и др. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы. Гомель: РНПЦ РМ и ЭЧ, 2017 [Podgornaia AS, Zakharko Au, Shibaeva NN, et al. Proliferativnye protsessy endometrii: sovremennoe sostoianie problemy. Gomei': RNPTs RM i ECh, 2017 (in Russian)].
21. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: Руководство для врачей. М.: Издательский дом Видар-М, 2022 [Bulanov MN. Ul'trazvukovaya diagnostika v ginekologii: Rukovodstvo dlia vrachei. Moskva: Izdatel'skii dom Vidar-M, 2022 (in Russian)].
22. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Up*. 2015;21(2):262-74.
23. Gu F, Zhang H, Ruan S, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2018;109(3):493-500. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.11.029
24. Mitselou A, Ioachim E, Kitsou E, et al. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo*. 2003;17(5):469-77.
25. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Medicine*. 2019;7:1-12. DOI:10.1177/2050312119848247
26. Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(11):678-95.
27. Doria PLS, Moscovitz T, Tcherniakovsky M, et al. Association of IGF-1 CA(n) and IGFBP3 rs2854746 Polymorphisms with Endometrial Polyp Risk. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8704346. DOI:10.1155/2018/8704346
28. Kuwana T, Newmeyer DD. Bcl-2-family proteins and the role of mitochondria in apoptosis. *Curr Opin Cell Biol*. 2003;15:1-9.
29. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи современной биологии*. 2018;138(2):26-137 [Diatlova AS, Dudkov AV, Linkova NS, Khavinson VKh. Molekuliarnye markery kaspaza-zavisimogo i mitokhondrialnogo apoptoza: rol v razvitii patologii i v protsessakh kletchnogo starenia. *Uspekhi sovremennoi biologii*. 2018;138(2):26-137 (in Russian)].
30. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология*. 2014;35(2):95-102 [Potapnev MP. Autophagy, apoptosis, necrosis and immune recognition of self and nonself. *Immunologiya*. 2014;35(2):95-102 (in Russian)].
31. Wu J, Xue Y, Lin L, et al. Expression and correlation of Bcl-2, ER and PR in endometrial hyperplasia. *Minerva Med*. 2023;114(2):269-71.
32. Marshall E, Lowrey J, MacPherson S, et al. In silico analysis identifies a novel role for androgens in the regulation of human endometrial apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1746-55.
33. Trabzonlu L, Muezzinoglu B, Corakci A. BCL-2 and PAX2 Expressions in EIN which Had Been Previously Diagnosed as Non-Atypical Hyperplasia. *Pathol Oncol Res*. 2019;2:471-6. DOI:10.1007/s12253-017-0378-0
34. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26-39 [Demakova NA. Molekulyarno-geneticheskie kharakteristiki patsientok s giperplaziei i polipami endometria. *Nauchnyi rezultat. Meditsina i farmatsia*. 2018;4(2):26-39 (in Russian)].
35. Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Боровкова Н.В., и др. Оценка состояния апоптоза и пролиферации клеток у пациенток с внутриматочной патологией. *Гинекология*. 2025;27(1):44-8 [Damirov MM, Yurchenko OB, Borovkova NV, et al. Assessment of apoptosis and cell proliferation in patients with intrauterine pathology: A prospective study. *Gynecology*. 2025;27(1):44-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2025.1.203068
36. Дамиров М.М., Юрченко О.Б., Титова Г.П., и др. Современные подходы к диагностике гиперплазии эндометрия. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*. 2024;14(6):78-86 [Damirov MM, Yurchenko OB, Titova GP, et al. Modern approaches to the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2024;14(6):78-86 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 29.08.2025



OMNIDOCOR.RU