

DOI:10.26104/NNTIK.2022.96.93.016

Джаманкулова Ф.С., Кибец Е.А., Абаева Т.А.

**ЭНДОМЕТРИЙ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫНЫН ЭТИОЛОГИЯСЫ ЖАНА
ПАТОГЕНЕЗИ БОЮНЧА ЗАМАНБАП КӨЗ КАРАШТАР (адабий сереп)**

Джаманкулова Ф.С., Кибец Е.А., Абаева Т.А.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ И ПАТОГЕНЕЗ
ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (обзор литературы)**

F. Djamankulova, E. Kibets, T. Abaeva

**MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS
OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (a review)**

УДК: 618.14.618.1-002:611.64

Макалa гинекологиядагы эң актуалдуу көйгөйлөрдүн бири болгон эндометрий гиперплазиясына арналган. Эндометрия гиперплазиясынын клиникалык көрүнүшүнүн байкалган өзгөчөлүктөрү: кайталануучу коркунуч жатындан аномалдуу кан агуулар менен коштолот, репродуктивдүү функциянын патологиясы, ошондой эле рак оорусунун жогорку коркунучу бул оорунун пайда болуу себептерин жана механизмдерин изилдөө маселесинин актуалдуулугун көрсөтүп турат. Эндометрия гиперплазиясынын патогенези көп факторлуу мүнөзү дарылоону тандоодо кыйынчылыктарды жаратат, анткени эндометрия гиперплазиясы менен ооруган айрым пациенттерде гормоналдык препараттар менен дарылоонун натыйжасыздыгынын механизмдери, ошондой эле пайда болуу себептери толугу менен ачык-айкын эмес. Учурда эндометрий гиперплазиясынын өнүгүшү жана анын триггерлери жөнүндө жалпы түшүнүк жок. Бул макалада эл аралык жана ата мекендик адабият маалыматтары, ошондой эле эндометрия гиперплазиясынын учурдагы түшүнүгүн чагылдырган илимий изилдөөлөрдүн натыйжалары талданат. Патогенездин мүмкүн болгон механизмдери, анын ичинде гормоналдык бузулуулар (прогестерон жетишсиздиги менен айкалышкан ашыкча эстрогендик стимуляция), гормондон көз карандысыз пролиферация, цитокиндердин гиперплазияга таасирин активдештирүү, апоптоз жана клеткалык иммунитеттин төмөндөшү, гендик полиморфизм көрсөтүлгөн. Макалa акушер-гинекологдорго жана жалпы практикалык дарыгерлерге арналган.

Негизги сөздөр: эндометрия гиперплазиясы, себеп, факторлор, патогенез, классификация, изилдөө, репродуктивдүү функция, дарылоо.

Статья посвящена гиперплазии эндометрия – одной из актуальных проблем в гинекологии. Наблюдающиеся особенности клинической манифестации гиперплазии эндометрия: рецидивирующее течение с аномальными маточными кровотечениями, патология репродуктивной функции, а также высокий риск малигнизации предполагают актуальность проблемы изучения причин и механизма развития данного заболевания. Многофакторность патогенеза гиперплазии эндометрия создает затруднения в выборе терапии, поскольку до конца не ясны механизмы неэффективности лечения гормональными препаратами отдельных пациенток с гиперплазией эндометрия, а также причины возникновения. В настоящее время нет единого представления о развитии гиперплазии эндометрия и его пусковых механизмах. В настоящей статье проведен анализ международных и отечественных литературных данных, а также результаты научных исследований, которые отражают современное представление о гиперплазии эндометрия. Представлены возможные механизмы патогенеза, включая

гормональные нарушения (избыточная эстрогенная стимуляция, сочетающаяся с недостаточностью прогестерона), гормон – независимые пролиферации, активизирующее воздействие цитокинов на гиперплазии, сниженный апоптоз и клеточный иммунитет, полиморфизм генов. Статья предназначена для врачей акушер-гинекологов и общей практики.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, причина, факторы, патогенез, классификация, исследования, репродуктивная функция, лечение.

The article is devoted to endometrial hyperplasia, one of the most urgent problems in gynecology. The observed features of the clinical manifestation of endometrial hyperplasia: recurrent course with abnormal uterine bleeding, pathology of the reproductive function, as well as a high risk of malignancy suggest the relevance of the problem of studying the causes and mechanism of development of this disease. The multifactorial nature of the pathogenesis of endometrial hyperplasia creates difficulties in the choice of therapy, since the mechanisms of ineffectiveness of treatment with hormonal drugs in individual patients with endometrial hyperplasia, as well as the causes of occurrence, are not completely clear. Currently, there is no common understanding of the development of endometrial hyperplasia and its triggers. This article analyzes international and domestic literature data, as well as the results of scientific studies that reflect the current understanding of endometrial hyperplasia. Possible mechanisms of pathogenesis are presented, including hormonal disorders (excessive estrogenic stimulation combined with progesterone deficiency), hormone-independent proliferation, activating the effect of cytokines on hyperplasia, reduced apoptosis and cellular immunity, gene polymorphism. The article is intended for obstetrician-gynecologists and general practitioners.

Key words: endometrial hyperplasia, cause, factors, pathogenesis, classification, research, reproductive function, treatment.

Гиперпластические процессы эндометрия – это патологическая пролиферация слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур. Гиперплазия эндометрия не возникает самостоятельно, она является следствием нарушений в репродуктивной системе женщины.

Гиперплазия эндометрия имеет клиническое значение, поскольку часто является предвестником аденокарциномы эндометрия. Различие между гиперплазией и истинной неоплазией имеет значительный клинический эффект, так как их различные риски развития рака должны быть сопоставлены с лечением.

На долю гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний приходится

от 10 до 50% [1,2]. У женщин в отсутствие клинических симптомов заболевания частота выявления гиперплазии эндометрия без атипии составляет около 5%, атипической гиперплазии - около 1% [3]. Частота трансформации в раковый процесс варьирует и составляет 0,25-5% и определяется морфологическими особенностями заболевания [4,5]. Рак эндометрия и молочной железы являются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований в структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин [6].

За последние двадцать лет онкологическая заболеваемость женского населения в Кыргызской Республике неуклонно растет. Такие злокачественные опухоли репродуктивной системы, как рак молочной железы и гинекологические опухоли (рак тела, шейки матки и яичников), являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин. Так, среди онкологической патологии ведущими явились злокачественные опухоли молочной железы (20,2%), далее новообразования шейки матки (13,5%), желудка (8,3%), яичников (5,3%), тела матки (4,6%) и ободочной кишки (2,7%) [7].

Проблема гиперплазии эндометрия весьма актуальна среди ученых и врачей, потому как, классификация и диагностика заболевания остаются дискуссионными. Они обусловлены морфологической верификацией гиперплазии эндометрия.

До настоящего времени наиболее распространенной и приемлемой для отечественных морфологов и гинекологов являлась Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10), согласно которому выделяют следующие виды гиперплазии эндометрия:

N84.0. Полип тела матки.

N85.0. Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полиповидная.

N85.1. Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная.

Предложенная классификация требовала существенного изменения так, как гиперпластические процессы эндометрия представляют собой гетерогенную группу патологических процессов, которые включают изменения от доброкачественной эстрогенозависимой пролиферации желез до моноклональных разрастаний генетически измененной ткани [8]. Отечественными учеными Е.А. Коган и соавт. в 2007 г. была разработана новая классификация гиперплазии эндометрия: простая, комплексная гиперплазия эндометрия без атипии, комплексная гиперплазия эндометрия с атипией и высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия [9].

Научные исследования последних лет указывают, что простые и комплексные не атипические ги-

перплазия эндометрия являются результатом длительной гиперэстрогении, а атипическая гиперплазия эндометрия представляет собой прогрессирующую моноклональную мутационно-активированную патологию, независимую от гормонального воздействия.

С учетом современных представлений молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия ВОЗ (2014) была предложена новая классификация. Она включила две категории гиперплазии эндометрия и результаты генетических исследований. Новая классификация упростила классификацию гиперплазии эндометрия и предложила категории, основанные на цитологической картине гиперплазии эндометрия (без атипии и с атипией) [10]:

1. Гиперплазия без атипии.

2. Атипическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия.

Новая классификация позволяет не только сделать точное патоморфологическое заключение, но и дает возможность прогнозировать риск малигнизации.

Сложность этиопатогенеза гиперплазии эндометрия и отсутствие единых взглядов на диагностику создает значительные трудности в рекомендации по лечению [11, 12].

Несмотря на достижения современной медицинской науки, вопросы этиологии, факторов риска и патогенеза гиперплазии эндометрия, до сегодняшнего дня остаются проблемой современной гинекологии и репродуктологии. К патогенетическим механизмам формирования гиперплазии эндометрия относят сложные процессы взаимодействия систем (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальные изменения (рецепторов и генетического аппарата эндометрия), а также участие биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза.

Развитию гиперплазии эндометрия может способствовать множество причин. Одной из ведущих причин ее является длительное абсолютное или относительное повышение уровня эстрадиола с относительным дефицитом прогестерона. Этот дисбаланс в гормональной среде можно наблюдать при ряде состояний, когда причиной избытка эстрогена является эндогенная или экзогенная. Неравномерный рост эндометрия приводит к аномальному соотношению желез и стромы и представляет собой континуум спектра изменений в эндометрии. Он включает в себя различные степени гистопатологической сложности и атипичные особенности в клетках и ядрах. На ранних стадиях гиперплазии эндометрия происходит нерезкое расширение желез на фоне нормальной пролиферации эндометрия. При дальнейшем длительном воз-

действии гиперэстрогении наблюдается цитодинамическая трансформация эндометрия: аномальная пролиферация желез - объем желез превышает объем стромы, в дальнейшем происходит «истощение» его на фоне снижения концентрации эстрогенов и вступление в фазу десквамации [13, 14, 15, 16].

Гиперплазия эндометрия подразделяют на две группы: гиперплазия эндометрия без атипии (обычно не неопластическая) и гиперплазия эндометрия с атипией (неопластическая; также называемая эндометриальной интраэпителиальной неоплазией).

При гиперплазии эндометрия без атипии соотношение железа и стромы увеличивается более чем на 50%. Гиперплазия с цитологической атипией представляет наибольший риск прогрессирования рака эндометрия и наличия сопутствующей карциномы у женщин с гиперплазией эндометрия. В эндометрии женщин без гиперплазии эндометрия содержание рецепторов эстрадиола существенно ниже, чем в образцах ткани при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия. В то же время количество рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании гиперплазии уменьшается.

По данным научной литературы установлено, что гиперпластические процессы эндометрия являются мультифакториальным заболеванием, которые формируются на фоне гормон-зависимой или гормон-независимой пролиферации клеток эндометрия. Факторами риска гиперплазии эндометрия установлены следующие:

1. Эндогенные: раннее наступление менструальной функции или поздняя менопауза, синдром поликистозных яичников, хроническая ановуляция, бесплодие и сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), синдром Линча, а также эстроген-секретирующие опухоли яичников (гранулезноклеточные опухоли);

2. Экзогенные (или ятрогенные): монотерапия эстрогенами или тамоксифеном [17, 18, 19].

Связь большинства факторов риска с развитием гиперплазии эндометрия основана не только на избыточном воздействии эстрогенов, но и на дефиците прогестерона. Относительный или абсолютный недостаток прогестерона вызывает избыточную пролиферацию железистых клеток [20].

Проведенное исследование по эпидемиологии гиперплазии эндометрия, показало, что женщины, с гиперплазией без атипии, находились в возрасте 50-54 лет. Гиперплазия с атипией чаще встречалась в возрастной группе 60-64 лет, а до 30 лет заболевание встречалось достаточно редко [21].

Хроническая ановуляция является еще одним важным фактором риска гиперплазии эндометрия. Без овуляции уровни эстрогена все еще преобладают без

противоположного эффекта прогестерона, вырабатываемого желтым телом после овуляции. Этот дисбаланс приводит к продолжающейся пролиферации эндометрия, что приводит к более высокому риску развития гиперплазии эндометрия. Общие состояния, связанные с ановуляцией, включают синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемию и перименопаузальный гормональный статус.

Шешуковой Н.А. и соавт. (2011 г.), установлено, что хронический эндометрит потенцируя пролиферативную активность железистого эпителия и стромы гиперплазированного эндометрия, создает благоприятные условия для атипической трансформации клеток [22]. Чрезмерное действие эндогенных эстрогенов на эндометрий при ожирении приводит к эндометриодной гиперплазии и повышению риска малигнизации [23].

Исследования авторов [24, 25, 26] показали, что при индексе инсулинорезистентности 2,8809 и более, относительный риск гиперплазии эндометрия и рака эндометрия составляет 35,22 и 30,59 соответственно.

Изучение риска развития гиперплазии эндометрия привело к выявлению генетических факторов – полиморфизма генов TNF, ER, PR и Trp53 [27]. Выявлены TNF гены, которые являются показателем апоптоза клеток и выступающий в роли противовоспалительного цитокина при гиперплазии эндометрия, развившийся на фоне воспалительных процессов эндометрия с гормональными нарушениями. Исследователи [28] описывают увеличение продукции и активирующее воздействие TNF-α на пролиферацию эндометрия и стимуляцию неоангиогенеза под воздействием эстрогенов. Отдельные зарубежные источники приводят данные о том, что, несмотря на зависимость от половых стероидных гормонов, TNF-α сам по себе может усилить локальный синтез эстрогенов в клетках эндометрия путем стимуляции стероид генного фактора 1-го типа и индукции экспрессии ароматазы [29].

Гиперэстрогения может оказывать действие на экспрессию генов, приводя к изменению регуляции клеточных сигналов и развитию гиперплазии эндометрия. Наблюдается нарушение баланса активности подавляющей апоптоз системы генов Bcl-2 и проапоптотической системы генов Fas/FasL [30,31]. Гиперплазия эндометрия может возникать на фоне мутаций гена супрессора опухолей PTEN (phosphatase/tenzin homolog) [32].

Установлено, что в регуляции клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и цитокины, факторы роста, продукты обмена арахидоновой кислоты. Определено, что в развитии гиперплазии эндометрия важную роль играет цитокиновый дисбаланс [33].

Имея неодинаковую степень развития, гиперплазия эндометрия нередко становится благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия [34]. Степень риска малигнизации различных вариантов гиперплазии эндометрия определяется морфологическим состоянием эндометрия [35]. При гиперплазии эндометрия без атипии гистологическая картина представляется поликлональными и диффузными изменениями. Моноклональные поражения при атипической гиперплазии эндометрия могут прогрессировать до эндометриоидной аденокарциномы [36]. Риск развития рака эндометрия при гиперплазии эндометрия без атипии возрастает до 5%, а при атипической гиперплазии эндометрия до 27,5% [37].

Таким образом, современное представление особенностей этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия постоянно совершенствуются, открывая новые перспективы их лечения. Расширение понимания развития гиперпластических процессов эндометрия позволит проводить более раннюю диагностику и облегчить соответствующую стратификацию женщин с риском развития рака эндометрия.

Литература:

1. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Закаблуква С.В. Патология эндометрия при наличии миомы матки. // Гинекология. 2006. - 4:57. - 60.
2. Тихончук Е.Ю., Асатурова А.В., Адамян Л.В. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2016. - 12:87-95. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.12.87-95>
3. Gol K., Saracoglu F., Ekici A. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women // Gynecol Endocrinol. - 2001. - Vol. 15. - P. 63-67.
4. James V., lacey Jr. Lacey, Mark E. Sherman, Brenda B., Rush and all. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol. 2010 Feb 10; 28(5):788-92. doi:10.1200/JCO.2009.24.1315. Epub 2010 Jan 11.
5. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушников Е.Л. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах. Фундаментальные исследования. 2014;10(2):420-427.
6. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review // Int J Obes (Lond). - 2013. - Vol. 37 (5). - P. 634-9.
7. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. Заболеваемость и причины смертности женщин и мужчин. - Бишкек, 2021.
8. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. Практическая онкология. 2004. - 5(1). - 9-12
9. Коган Е.А., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. и др. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия. Архив патологии. 2007. - 6. - С. 21-24
10. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. Geburtsh Frauenheilk 2015. - 75. - С. 135-136.
11. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные возможности гормональной коррекции и профилактики // Гинекология. - 2013. №15 (2). - С. 8-12.
12. Свиридова Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: прогнозирование и оптимизация методов профилактики и лечения. Автореферат дисс. док.мед. наук. - Волгоград, 2018. - С. 3-5.
13. Бантыш Б.Б. Выявление информативных визуальных факторов по изображениям с гистологических препаратов при железистой гиперплазии эндометрия. Вестник новых медицинских технологий. 2006;8(4). - С. 122-124.
14. Носенко Е.Н., Малова Ю.А., Гошкодера И.Ю., Селезнев А.А., Постолок И.Г. Некоторые характеристики рецептивности и реактивных свойств эндометрия у пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2008. - 9(2). - С. 179-183.
15. Costales A.B., Schmeler K.M., Broaddus R. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. // Gynecol Oncol. - 2014. - Vol. 135 (3). - P. 451-4.
16. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J. et al. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. 2016. - 67. - С. 2-30.
17. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. Гинекология. 2019. - 21 (6). - 53-58. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190472.
18. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol 2016; 27:e8.
19. Коренная В.В., Масс Е.Е., Колода Ю.А., Полетова Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2018. - 3(26). - С. 34-9.
20. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. Endocrine Reviews. 2013. - 34(1):130-162. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1043>
21. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., Epplein M., Garcia R., Allison K., Voigt L.F., Weiss N.S. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol. 2009 Jun; 200(6): 678.e1-6.
22. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2011. - Т. 5, № 3. - С. 10-15.
23. Лисова Е.С., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Иммуногистохимические особенности гиперплазии эндометрия в условиях пре и постменопаузы при воздействии химических факторов. Материалы 16-го Российского Национального конгресса с международным участием «профессия и здоровье». - Владивосток, 2021. - С. 317-320. <https://doi.org/10.31089/978-5-6042929-2-1-2021-1-317-320>.
24. Jordan S.J., Na R., Weiderpass E., Adami H.O., Anderson K.E., van den Brandt PA, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Doherty JA, et al. Pregnancy outcomes and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of individual participant data in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. Int J. Cancer. 2021; 148(9). - 2068-78;
25. Dashti S.G., English D.R., Simpson J.A., Karahalios A., Moreno-Betancur M., Biessy C., Rinaldi S., Ferrari P., Tjonneland A., Halkjaer J., et al. Adiposity and endometrial cancer risk

- in postmenopausal women: a sequential causal mediation analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2021; 30(1):104-13.
26. Hamilton C.A., Pothuri B., Arend R.C., Backes F.J., Gehrig P.A., Soliman P.T., Thompson J.S., Urban R.R., Burke W.M. Endometrial cancer: a society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations, part II. *Gynecol Oncol.* 2021; 160(3). - С. 827-834.
 27. Ордиянц И.М., Аракелов С.Э., Павлова Е.А., Дмитриева Е.В. и соавт. Генетический риск развития гиперпластического процесса в эндометрии и в молочных железах, ассоциированный полиморфизмом генов-кандидатов II Мать и дитя в Кузбассе. - 2014. - №4 (59). - 2014. - С. 62-65.
 28. Tabibzadeh S., Satyaswaroop P.G., von Wolff M., Strowitzki T. Regulation of TNF-alpha mRNA expression in endometrial cells by TNF-alpha and by oestrogen withdrawal. *Molecular Human Reproduction.* 1999; 5:1141-1149.
 29. Salama S.A., Kamel M.W., az-Arrastia C.R., Xu X., Veenstra T.D., Salih S., Botting S.K., Kumar R. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009; 94(1):285-293. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1389>
 30. Hutt S., Tailor A., Ellis P., Michael A., Butler-Manuel S., Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019 Mar;58(3): 342-352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886.]
 31. Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D., Swisher E.M., Garica R.L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16:329-43.
 32. Russo M., Newell J.M., Budurlean L., Houser K.R., Sheldon K., Kesterson J. et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020 Jun 15;126(12):2775-2783. doi: 10.1002/cncr.32822
 33. Chistyakova G.N., Remizova I., Melkozerova O.A., Pogorelko D.V., Dankova I.V., Esareva A.V. Local immunity status and apoptosis reactions in endometrium of women with a history of non-developing pregnancy. *Annals of Clinical and Laboratory Research.* 2017;5(3): 198. Accessed June 1, 2018. <https://doi.org/10.21767/2386-5180.1000198>
 34. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2015; 2(50):123-127.
 35. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2013. - №3. 26-32.
 36. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017 Mar 1;23(2):232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042
 37. Lacey J.V. Jr. Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):788-92. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1315
 38. Джаманкулова Ф.С., Сорокин А.А., Эшалиева А.С., Кибец Е.А., Назаралиева С.Б. Оценка факторов риска развития врожденных пороков плодов у женщин и их антенатальное прогнозирование. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2021. №. 9. С. 59-64.