

Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинко-морфологические особенности

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkova E.A., Zatvornickaja A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L.

Endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis: clinico-morphological features

Резюме

Целью исследования стало изучение частоты встречаемости гиперплазии эндометрия в структуре общей гинекологической патологии и проведение сравнительного анализа клинко-морфологических особенностей гиперплазии эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом. По результатам исследования отмечена тенденция увеличения частоты встречаемости гиперплазии эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом. Обращает на себя внимание высокая частота микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, в составе микробиома эндометрия и папилломавирусной инфекции у пациенток с гиперплазией эндометрия при сочетании с хроническим эндометритом, что, возможно, является фактором, влияющим на пролиферативный потенциал клеток слизистой оболочки матки. Коэкспрессия Ki-67 и p16INK4a, наблюдаемая при этом, может быть сигналом повреждения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит

Summary

The aim of the study was to study the incidence of endometrial hyperplasia in the structure of general gynecological pathology and to carry out a comparative analysis of clinico-morphological features of endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis. According to the results of the study, there was a tendency to increase the incidence of endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis. Attention is drawn to the high frequency of microorganisms associated with bacterial vaginosis in the composition of the endometrial microbiome and papillomavirus infection in patients with endometrial hyperplasia when combined with chronic endometritis, which is possibly a factor affecting the proliferative potential of uterine mucosa cells. Co-expression of Ki-67 and p16INK4a observed in this way may be a signal of cell cycle damage and requires a search for factors that determine the simultaneous expression of these markers in a given pathology

Key words: endometrial hyperplasia, chronic endometritis

Введение

В настоящее время гиперплазия эндометрия (ГЭ) является сложной и многогранной проблемой теоретической и клинической медицины. Пристальное внимание к ГЭ обусловлено ее высокой частотой в структуре гинекологических заболеваний, увеличением заболеваемости раком эндометрия (РЭ), в том числе в репродуктивном возрасте. На долю ГЭ среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50%. Согласно литературным данным, в странах Западной Европы регистрируется до 200000 новых случаев ГЭ в год. Частота

трансформация ГЭ в РЭ варьирует, составляя менее 10% для ГЭ без атипии и до 59% – для атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) [1-4]. ГЭ - самая частая патология, диагностируемая при аномальных маточных кровотечениях и требующая госпитализации женщины в стационар. В ряде случаев отсутствие эффекта от гормональной терапии способствует рецидивированию патологического процесса. До 40% женщин молодого возраста подвергаются хирургическому лечению, что приводит к потере репродуктивной функции [5].

Современный этап изучения ГЭ характеризуется

определением роли реализации аутопаракринных влияний на опухолевый рост в матке. В основе данного заболевания лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируется клеточными и межклеточными компонентами на молекулярном уровне [6].

Существенную роль в формировании ГЭ играют воспалительные заболевания внутренних половых органов. У больных репродуктивного возраста с длительно текущим хроническим эндометритом (ХЭ) морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки обуславливают возможность патологической афферентации в структуры центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Эти нарушения приводят к развитию вторичной гиподисфункции яичников, формированию ановуляции и связанной с ней гиперэстрогении и, следовательно, к ГЭ. Инфекционный агент может вызвать формирование как очаговой пролиферации, так и диффузной гиперплазии эпителия желез и стромы, поэтому некоторые авторы рассматривают ГЭ как результат продуктивного воспаления в слизистой оболочке матки [7,8].

Существенный вклад в развитие ХЭ вносят микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ). По литературным данным, в образцах эндометрия у пациенток с БВ обнаруживаются морфологические признаки ХЭ [9]. В этом случае для слизистой оболочки матки характерна локальная гиперэстрогения и, как следствие, повышенный пролиферативный потенциал [5]. Кроме того, показано, что на фоне БВ сохраняется активная репликация вируса папилломы человека (ВПЧ) [10], что влияет на риск развития заболеваний, связанных с папилломовирусной инфекцией (ПВИ).

Обнаружением ВПЧ в эндометрии как при ГЭ, так и при опухолевых процессах, объясняется факт цитопатического эффекта при метапластических изменениях. При наличии ПВИ у пациенток с ГЭ наблюдаются значительное снижение процессов апоптоза, повышение уровня маркеров пролиферации и ангиогенеза, снижение количества рецепторов к прогестерону. До настоящего времени спорной считается способность ВПЧ инициировать новообразования слизистой оболочки матки при несомненном наличии вируса в эндометрии. В настоящее время известно, что ВПЧ не имеет отношения к прогностическим параметрам, недостаточно информации в отношении активности вируса, присутствующего в эндометрии при ГЭ [11-12].

Цель исследования

Изучение частоты встречаемости гиперплазии эндометрия в структуре общей гинекологической патологии и проведение сравнительного анализа клинико-морфологических особенностей гиперплазии эндометрия, сочетающейся с хроническим эндометритом, включая оценку микроорганизмов, входящих в микробиом эндометрия, и уровня экспрессии протеинов Ki-67, p16INK4a в слизистой оболочке матки.

Материалы и методы

Исследование проводили на кафедре Акушерства и гинекологии, включая клиническую базу кафедры МАУЗ ГКБ№6; на кафедре Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, и ее клинической базе ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г. Челябинск; ООО «ИНВИТРО-Урал».

Для изучения частоты встречаемости и структуры ГЭ анализировали результаты гистологических исследований операционного и биопсийного материала пациенток с гинекологической патологией (2015-2017 гг.), проведенных на базе ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г. Челябинск.

Для сравнительного анализа клинико-морфологических особенностей ГЭ, сочетающейся с ХЭ, было обследовано 100 пациенток. В I группу вошли 30 пациенток, у которых при гистологическом изучении биоптатов слизистой оболочки матки выявлена ГЭ без атипии, сочетающаяся с ХЭ; II группу – 30 женщин с ГЭ без атипии; III группу – 20 пациенток с ХЭ; IV группу – 20 соматически и гинекологически здоровых женщин, обратившихся с целью планирования беременности, гистологическое исследование образцов эндометрия которых выявило нормальную слизистую оболочку матки.

Критерии включения: репродуктивный возраст, нормальный овуляторный менструальный цикл (для I, III, IV групп), информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: овуляторная дисфункция (для I, III, IV групп), аденомиоз, миома матки, требующая хирургического лечения, атипичная ГЭ.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного ретроспективного с использованием микроскопических, культуральных, молекулярно-биологических, гистологических, иммуногистохимических, статистических методов. Микроскопические и культуральные методы исследования выполняли при содействии лабораторной службы МАУЗ ГКБ№6, молекулярно-биологические – на базе ООО «ИНВИТРО-Урал».

Проводили микроскопическое и культуральное исследование отделяемого влагалища и соскоба эпителия цервикального канала. Для идентификации ВПЧ в цервикальном канале использовали раздельное количественное обнаружение ДНК ВПЧ 14 типов высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) в соскобе эпителиальных клеток путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Для изучения микроорганизмов, составляющих микробиом эндометрия, проводили комплексную количественную оценку путем сравнения содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной микрофлоры с общей бактериальной массой методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» (Фемофлор 16). С целью идентификации ВПЧ в слизистой оболочке матки использовали ПЦР-тест, направленный на качественное обнаружение ДНК ВПЧ высокого онкогенного

риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68) в биоптатах эндометрия.

Эндометрий получали на 18-22 дни менструально-го цикла с помощью мануальной вакуумной аспирации либо диагностического выскабливания под контролем гистероскопии (в I и II группах) или путем пайпель-биопсии (в III и IV группах).

Проводили сравнительное морфологическое исследование образцов слизистой оболочки матки, трактую морфологические картины в соответствии с общепринятыми критериями [13-14]. Гистологические препараты готовили по стандартным методикам. Плазматические клетки выявляли с использованием мышиных моноклональных антител (МКАТ) к CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u., Cell Marque Sigma – Aldrickcompany, USA). Степень выраженности ХЭ оценивали по критериям, предложенным Э.А. Казачковой с соавт. [15] и Г.Х. Толибовой с соавт. [16] (для оценки уровня CD 138). Степень активности ХЭ определяли путем полуколичественной морфологической оценки воспалительного процесса при ХЭ, предложенной О.А. Алимовой с соавт. [17]. В случае обнаружения единичных нейтрофильных гранулоцитов в полиморфноклеточном воспалительном инфильтрате или если они отсутствовали, такой процесс обозначали как неактивный.

Уровень маркера пролиферации Ki-67 определяли с помощью МКАТ к Ki-67 («Cell Marque», клон SP6, 1:100), p16INK4a – с использованием специфической сыворотки к белку p16INK4a из набора «CINtec histology kit» (производство «mtm laboratories AG», Germany). Для объективизации анализа экспрессии p16INK4a, Ki-67 применяли компьютерный морфометрический анализатор изображений «Видеотест – Морфология 5.2» (Россия). Исследование выполняли вместе с двумя независимыми морфологами.

Сравнение между двумя группами проводили с помощью непараметрических статистических методов с использованием критерия Манна-Уитни; для сравнения в более чем 2-х независимых группах применяли критерий Краскела-Уоллиса. При оценке качественных показателей вычисляли фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Величину вероятности ошибки устанавливали на уровне, равном 0,05. Расчеты выполнены с использованием статистического пакета Statistica 10 фирмы StatSoft.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90101.

Результаты и обсуждение

По данным анализа заключений гистологических исследований, выполненных в 2015-2017 гг. на базе ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», оценивали частоту встречаемости ГЭ в структуре общей гинекологической патологии. За 3 года отмечена тенденция увеличения частоты встречаемости ГЭ с 3% (45 из 1500) в 2015г. до 5,6% (71 из 1268) в 2016 г. и 5,9% (63 из 1068) в 2017 г. (p=0,06). При анализе форм ГЭ изолиро-

ванная форма ГЭ зарегистрирована в 2015 г. в 44,4% случаев, в 2016г. – 43,7%, в 2017г. – 31,7%. В отношении ГЭ, сочетающейся с ХЭ, наблюдали статистически значимое увеличение доли сочетанной патологии с 55,6% в 2015 г. и 56,3% в 2016 г. до 68,3% в 2017 г. (p=0,04).

Средний возраст пациенток I группы составил 39,8 ± 3,5 года, II группы – 34,8 ± 3,6 года, III группы – 34,2 ± 1,5 года, IV группы – 33,85 ± 0,7 года (p=0,06). Большинство женщин состояло в зарегистрированном браке (70% в I группе, 56,7% - во II, 60% - в III, 65% - в IV), имели среднее специальное образование (60% в I группе, 53,3% - во II, 60% в III, 65% - в IV).

Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что в I группе статистически значимо чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (по МКБ-10: I25, I11, R00, I83) (36,7% по сравнению с 20% во II, 15% - в III, 0% - в IV; p=0,035). Во II группе статистически значимо чаще наблюдались заболевания эндокринной системы (E00-07, E65-68) (40% по отношению к 13,3% в I группе, 10% - в III, 0% - в IV; p=0,003).

При анализе паритета в I группе статистически значимо чаще в анамнезе были беременности (83,3% по отношению к 63,3% во II группе, 60% - в III, 50% - в IV), причем хирургические аборты также статистически значимо чаще регистрировались в I группе (60% по сравнению с 30% во II группе, 20% - в III, 10% - в IV).

Оценка гинекологического анамнеза показала статистически значимо более высокую коморбидность по воспалительным заболеваниям органов малого таза в I группе (66,67% по сравнению с 43,3% во II, 40% - в III, 0% - в IV; p=0,04). У 23,3% больных I группы ГЭ имела рецидивирующий характер; по данным анамнеза, пациентки получали ранее терапию прогестагенами. Во II группе статистически значимо чаще встречался синдром поликистозных яичников (E28) (36,7% по отношению к 10% в I группе, 0% - в III, 0% - в IV; p=0,002) и невоспалительные заболевания яичников (N83.0, N83.1) (50% по отношению к 23,3% в I группе, 30% - в III, 0% - в IV; p=0,03).

При оценке микробного пейзажа влагалища и цервикального канала обращает на себя внимание высокая частота бактериального вагиноза в I и III группах исследования (26,7% в I группе и 15% - в III) по сравнению со II и IV группами (10% во II группе и 0% в IV, p=0,04). При этом выявляются различные сочетания микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом: Gardnerella vag. + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.; Atopobium vaginae; Lachnobacterium + Clostridium; Megasphaera spp. + Leptotrichia spp. + Fusobacterium spp. Хронический неспецифический цервицит, ассоциированный с Enterobacterium spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp., также статистически значимо чаще встречался в I и III группах (16,7% и 15% соответственно), чем во II и IV группах (0%), p = 0,003. Хронический цервицит, ассоциированный с ПВИ, был обнаружен у 13,3% женщин I группы, зарегистрирован ВПЧ 16, 31 и 58 типов; у пациенток II, III, IV групп ВПЧ в эпителии шейки матки обнаружен не был (p=0,04).

По результатам молекулярно-биологического исследования эндометрия различные компоненты его микробиома статистически значимо чаще обнаруживали в образцах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ в сочетании с ХЭ: в I группе в 26,7% случаев выявляли *Lactobacillus* spp. в титре от 10^3 до 10^5 , в 100% - микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: *Gardnerella* vag. + *Prevotella bivia* + *Porphomonas* spp.; обнаруживали *Staphylococcus* spp. (40%), *Ureaplasma* spp. (20%), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (43,3%), *Streptococcus* spp. (36,7%) в количестве 10^4 – 10^6 . В группе пациенток с изолированной формой ГЭ в 36,7% регистрировали *Lactobacillus* spp.; у пациенток с ХЭ в 15% обнаруживали *Lactobacillus* spp., в 45% - *Staphylococcus* spp., в 40% - *Streptococcus* spp., в 35% - бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, в 5% - *Ureaplasma* spp.; у пациенток группы контроля в 85% случаев выявляли *Lactobacillus* spp. Следует отметить, что в биоптатах эндометрия у 26,7% пациенток I группы выделяли ВПЧ высокого онкогенного риска, в то время как у женщин остальных групп ВПЧ в слизистой оболочке матки не зарегистрирован ($p = 0,002$). Согласно литературным данным, нитрозамины анаэробов, ассоциированных с БВ, изменяют врожденный и адаптивный иммунный ответ: приводят к изменению состава цервикальной слизи, включая влияние на IgA, повреждению эпителия. Вышеизложенное является причиной персистенции ВПЧ высокоонкогенного риска при БВ и, как следствие, развития неопластических трансформаций, и, возможно, нарушения баланса процессов пролиферации и антипролиферации [18-20]. Вполне вероятно, аналогичные процессы происходят в слизистой оболочке матки при ГЭ, сочетающейся с ХЭ.

При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия в I группе выявлена ГЭ без атипии в сочетании с ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности. При оценке уровня экспрессии Ki-67 в биоптатах эндометрия пациенток I группы (рис. 1) морфометрически площадь иммунопозитивных структур составила $29,7 \pm 14,0\%$. При изучении экспрессии p16INK4a (рис. 2) средняя площадь иммунопозитивных структур составила $37,2 \pm 13,0\%$. В I группе максимальные уровни экспрессии Ki-67 и p16INK4a зарегистрированы у пациенток, имеющих рецидивирующий характер ГЭ. Указание на наличие максимальных уровней экспрессии Ki-67 и p16INK4a в образцах эндометрия у пациенток с рецидивированием гиперпластического процесса стало основой для разработки программы ЭВМ для определения повышенного риска рецидивирования ГЭ [21].

Во II группе отмечали картину ГЭ без атипии, кроме того, регистрировали проявления реактивного неактивного воспаления эндометрия: при отсутствии плазматиков обнаруживали немногочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты, мелкие скопления фибробластов. При иммуногистохимическом исследовании образцов площадь иммунопозитивных структур по отношению к Ki-67 составила $15,8 \pm 10,8$, по отношению к p16INK4a – $22,7 \pm 11,4\%$ (рис. 1 и 2).

В III группе наблюдали картину ХЭ низкой степени активности и умеренной степени выраженности. При оценке пролиферативной активности средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении Ki-67 составила $7,43 \pm 5,5\%$. Оценка антипролиферативной активности показала, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении p16INK4a составила $5,8 \pm 4,2\%$ (рис. 1 и 2) (Примечание редактора: 1 и 2 рисунки находятся на цветной вставке)

Слизистая оболочка матки женщин группы контроля соответствовала средней стадии фазы секреции: 25% образцов были негативны в отношении Ki-67 и средняя площадь иммунопозитивных структур составила $2,0 \pm 1,93\%$. Наблюдаемая пролиферация, возможно, связана с активным делением клеток эндометрия, характеризующим данную фазу менструального цикла. В отношении экспрессии p16INK4a площадь иммунопозитивных структур составила $2,6 \pm 1,9\%$ (рис. 1 и 2). Наличие иммунопозитивных клеток в IV группе, возможно, связано с транзиторным характером ПВИ.

Таким образом, оценка пролиферативной активности клеток эндометрия пациенток с ГЭ в сочетании с ХЭ свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале клеток эпителия желез и стромы эндометрия, причём не только по сравнению с группой контроля, но и по отношению к группам сравнения, что указывает на активно идущие процессы клеточного деления. Так, площадь иммунопозитивных структур в отношении Ki-67 в I группе была статистически значимо больше и составила $29,7 \pm 14,0\%$ по отношению к $15,8 \pm 10,8$ в II группе, $7,43 \pm 5,5\%$ в группе ХЭ и $2 \pm 1,93\%$ в группе контроля ($p=0,03$).

Статистически значимо более высокая экспрессия p16INK4a в эндометрии женщин I группы и обнаружение в слизистой оболочке матки ВПЧ высокого онкогенного риска у каждой третьей пациентки может свидетельствовать об участии ВПЧ в развитии гиперпластического процесса.

Средняя площадь иммунопозитивных структур по отношению к p16INK4a при ГЭ, ассоциированной с ХЭ, составляла $37,2 \pm 13,0\%$ и была статистически значимо больше по сравнению с $22,7 \pm 11,4\%$ у пациенток II группы, $5,8 \pm 4,2\%$ в III группе и $2,6 \pm 1,9\%$ в IV группе ($p=0,002$).

Заключение

На протяжении трех лет отмечена тенденция увеличения частоты встречаемости ГЭ в структуре гинекологических заболеваний с 3% в 2015 г. до 5,6% в 2016 г. и 5,9% в 2017 г. ($p=0,06$), при этом статистически значимо чаще регистрируется ГЭ, сочетающейся с ХЭ, по сравнению с изолированной формой ГЭ: 55,6% в 2015 г. и 56,3% в 2016 г. до 68,3% в 2017 г. ($p=0,04$).

Женщины с ГЭ, сочетающейся с ХЭ, сопоставимы с пациентками групп сравнения и контроля по возрасту, не отличаются по уровню образования, семейному положению. У пациенток с ГЭ в сочетании с ХЭ в анамнезе статистически значимо чаще регистрируются беремен-

ности и хирургические аборты по сравнению с женщинами с изолированной формой ГЭ, ХЭ и женщинами группы контроля. Пациентки с ГЭ имеют высокую коморбидность по соматическим заболеваниям (болезни сердечно-сосудистой системы у женщин с сочетанной формой ГЭ, эндокринной системы – в группе пациенток с изолированной формой ГЭ) и сопутствующей гинекологической патологии (воспалительные заболевания органов малого таза у женщин с ГЭ при сочетании с ХЭ, синдром поликистозных яичников и невоспалительные поражения яичника – у пациенток с ГЭ). Обращает на себя внимание высокая частота микроорганизмов, ассоциированных с БВ, в составе микробиома эндометрия (*Gardnerella vag.*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*) и ПВИ у пациенток с ГЭ, сочетающейся с ХЭ, что, возможно, является фактором, влияющим на пролиферативный потенциал клеток слизистой оболочки матки. Наблюдаемая коэкспрессия Ki-67 и p16INK4a при ГЭ,

сочетающейся с ХЭ, может быть сигналом повреждения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии. ■

Казачкова Элла Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Затворницкая Александра Вадимовна**, аспирант кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Воропаева Екатерина Евгеньевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; **Казачков Евгений Леонидович**, д.м.н., профессор, зав. кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Автор, ответственный за переписку: Казачкова Э. А. Адрес: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; Телефон: 8 (351) 772-84-01; E-mail: doctorkel@yandex.ru

Литература:

1. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. Клинические рекомендации по ведению больных – М., 2015 – 92 с.
2. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* – 2016; V.1: 18-22.
3. Erdem, B., Asicioglu O., Seyhan N.A. Can concurrent high – risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int. J. Surg.* – 2018; V. 53: 350-353.
4. Iversen, M.L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 914 years. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018; V.222: 171–175.
5. Кулавский В.А., Пушкарев В.А., Кулавский Е.В., Пушкарев А.В. Этиопатогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2019; №2: 71-79.
6. Дикарева Л.В., Шварёв Е.Г., Уханова Ю.Ю., Абжалилова А.Р., Ромахова Т.В. Гиперпластические процессы миоэндометрия: особенности патогенеза и подходы к диагностике. *Фундаментальные исследования.* – 2013; № 9-1: 182 – 187.
7. Кондриков Н.И., Мозиревская О.А., Завалишина Л.Э. Гиперпластические процессы эндометрия: иммуногистохимическое исследование. *Материалы VI Российского форума «Мать и дитя».* – М., 2004: 380-381.
8. Серебренникова К.Г., Самойлов М.В. Гиперпластические процессы эндометрия. *Гинекология.* – М.: Гэотар-Медиа, 2008: 264-281.
9. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Архив патологии.* – 2008; т.70, № 2: 6-8.
10. Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7: e45201.
11. Метельская М.А., Рогов Ю.И. Анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекции в гиперпластических процессах эндометрия и аденокарциномах. *Медицинские новости.* – 2012; № 12: 78-81.
12. Luk, J. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis. *Reprod.Sci.* – 2010; Vol.17, №3: 278-287.
13. Кондриков Н.И. Баринова И.В. Патология матки. Иллюстрированное руководство (руководство для врачей). М.: Практическая медицина, 2019 – 352 с.
14. Murdock T.A., Veras E.F.T., Kurman R.J., Mazur M.T. *Diagnosis of endometrial biopsies and curetings.* 3rd ed. Springer; 2019.
15. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия (монография). Челябинск: ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, 2015 – 148 с.
16. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015; 4: 69-77.
17. Алимova О.А., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. Полуколичественная морфологическая оценка активности воспалительного процесса при хроническом эндометрите: Материалы Всерос. науч.-практ. патологоанатомической конф. «Актуальные проблемы патологоанатомической службы муници-

- пальных учреждений здравоохранения». Челябинск, 2008: 198-201.
18. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Цыганкова О.Ю. Падилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных. *Мать и дитя в Кузбассе*, 2018; (1): 14-18.
 19. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е. и др. Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. *Акушерство и гинекология*, 2011; № 7 2: 33-38.
 20. John E, Mares D, Spear GT. Bacterial vaginosis and host immunity. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2007; (4): 22-28.
 21. Патент №2019660901. Российская Федерация. Программа для определения повышенного риска рецидивирования гиперплазии эндометрия / Затворницкая А.В., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. - № 2019617056; заяв. 10.06.2019; опуб. 15.08.2019, Бюл. №10.
 22. Соколова Ю.А., Лукач А.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом. *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 4 (82). С. 90-94.