

Dubinina V. G., Nosenko O. M., Vizir K. P., Kaushik O. A. Caspase-3 mediated Apoptosis AT the endometrial hyperplasia in women of reproductive age. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(12):883-894. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.255683>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4188>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 754 (09.12.2016).  
754 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.12.2016. Revised 20.12.2016. Accepted: 25.12.2016.

## CASPASE-3 MEDIATED APOPTOSIS AT THE ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

V.G. Dubinina<sup>1</sup>, O. M. Nosenko<sup>1</sup>, K. P. Vizir<sup>1,2</sup>, O. A. Kaushik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University, [office@odmu.edu.ua](mailto:office@odmu.edu.ua)

<sup>2</sup>Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kiev, [csd@csdclinic.com.ua](mailto:csd@csdclinic.com.ua)

### Summary

The study of apoptosis in hyperplastic endometrium of reproductive age women has been conducted. Caspase-3 expression in proliferative phase of the menstrual cycle was measured. 120 women of reproductive age of the main group with histologically confirmed diagnosis of nonatypical endometrial hyperplasia and 30 conditionally healthy gynecological patients of the control group were examined. All patients of the main group underwent hysteroscopy with separate scraping the uterine cavity, and the control group patients - endometrial paypel-biopsy. Apoptotic cells in the glands of the endometrium in women in the control group were recorded at 2.88 times ( $p < 0,01$ ) more often than in the stroma. Immunostaining of epithelial cells to caspase-3 in patients with endometrial hyperplasia glands was larger than that in the stroma to 3.53 times ( $p < 0,01$ ). But at the same time, it revealed a decrease in the number of irregular immunostaining of apoptotic cells in the endometrial hyperplasia compared with the control in the stroma in 1.83 times ( $p < 0,01$ ) and in the glands - in 1,49 ( $p < 0,01$ ). Thus, in the presence of the hyperplastic endometrium in patients of reproductive age it was observed uneven intensity reduction of apoptosis in the cells of the endometrial glands and stroma, more pronounced in the stromal compartment.

**Key words:** reproductive years, endometrial hyperplasia, apoptosis, stroma, glands, caspase-3.

## **КАСПАЗА-3-ОПОСРЕДОВАННЫЙ АПОПТОЗ В РАЗВИТИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**В. Г. Дубинина <sup>1</sup>, Е. Н. Носенко <sup>1</sup>, Е. П. Визир <sup>1</sup>, Е. А. Кошик <sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины ;**

**<sup>2</sup>Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», Киев**

### **Введение**

Гиперплазия эндометрия – основная форма гиперпролиферативных заболеваний слизистой матки и наиболее частая доброкачественная патология матки у женщин разных возрастных групп [5, 15]. Увеличение количества клеток того или иного вида тканей при различных заболеваниях может быть связано как с усилением процессов пролиферации, так и с неспособностью клеток к запуску программы собственной гибели под действием факторов, которые в норме вызывают апоптоз.

Впервые апоптоз как особая физиологическая запрограммированная форма гибели клеток была описана в 50-е годы XX века при изучении морфогенеза нормального эмбриона [6]. В 1972 году J.F.R. Kerr описал ультраструктуру процесса клеточной гибели, который сначала получил название «скручивающий некроз» [12]. Физиологический характер этого явления позволил заменить термин «некроз» термином «апоптоз», что в переводе с греческого означает «удаление» или «отделение», образное выражение – «опадание листьев с деревьев» [1, 9, 14].

Процесс запрограммированной клеточной гибели представляет собой эволюционно отработанный механизм поддержания клеточного гомеостаза и является селективным процессом уничтожения ненужных или потенциально угрожающих клеток с последующей элиминацией их из организма. Морфологическими признаками этого процесса является уменьшение объема клетки, сморщивание цитоплазматической мембраны, конденсация ядра и разрывы нити ДНК с последующим распадом клетки с образованием апоптотических телец – мембранных везикул с внутриклеточным содержанием [15]. Клетки, подвергшиеся апоптозу, распознаются макрофагами и соседними клетками и, таким образом, быстро элиминируются. В связи с сохранением целостности клеточной мембраны, содержимое клетки не попадает в окружающие ткани, поэтому полностью отсутствует воспалительный процесс.

Первым этапом апоптоза является прием сигнала-предшественника гибели в виде информации, поступающей извне (цитокины, церамиды, глюкокортикоиды, Fas-лиганд, Ca<sup>2+</sup> и др.) или возникающей в недрах самой клетки (повреждение ядерной ДНК). Далее происходит активация проапоптотических белков, что в свою очередь, приводит к активации каспаз (цистеиновых протеаз или интерлейкин-конвертирующих ферментов) – универсальных эффекторов апоптотических гибели всех типов клеток [7]. К белкам-субстратам каспаз относят: протеинкиназу С, фосфолипазу А<sub>2</sub>, гистон H1, ламин и другие белки. За счет протеолиза белков и запускается собственно процесс апоптоза. Итогом действия каспаз и активированных ими эндонуклеаз является нарушение целостности ДНК, распад элементов цитоскелета и органелл [13].

Каспазы являются протеазами с четко определенной ролью в процессах апоптоза. Полученные в последние годы доказательства указывают на множественные функции каспаз вне апоптоза [13]. Каспаза-1 и каспаза-11 играют роль в воспалении и посреднической воспалительной клеточной гибели путем пироптоза. Точно так же, каспаза-8 имеет двойную роль в гибели клеток, вызывает как рецептор-опосредованный апоптоз, так и при его отсутствии, некроптоз. Каспаза-8 принимает участие в гомеостазе зрелых Т-клеток. Каспаза-3 играет важную роль в дифференциации тканей, регенерации и развитии нервной системы способами, которые различны и не связаны с какой-либо апоптотической активностью. Несколько других каспаз продемонстрировали противоопухолевые свойства. К наиболее важным из них относят каспазу-2, -8 и -14. Тем не менее, увеличение экспрессии каспазы-2 и -8 в определенных типах опухолей также связано с обеспечением туморогенеза. Повышенные уровни каспазы-3 в опухолевых клетках вызывает апоптоз и секрецию паракринных факторов, что способствует компенсаторной пролиферации в окружающих нормальных тканях, заселению опухолевых клеток и представляет собой барьер для эффективных терапевтических стратегий. Кроме этого, каспаза-2 является уникальной каспазой с потенциальной ролью в поддержании стабильности генома, обмена веществ, аутофагии и старения [13].

Апоптоз играет важную роль в функционировании женской репродуктивной системы, в том числе, в регуляции жизнедеятельности клеток эндометрия и в развитии в нем гиперпластических процессов [2, 4, 10, 11]. Аномальная экспрессия белков Ezh2, Runx3 и каспазы-3 связана с развитием и прогрессированием эндометриоидной аденокарциномы [8, 10]. Однако данных о вовлеченности апоптотических процессов в

гиперпластическую трансформацию эндометрия у женщин репродуктивного возраста на основе оценки экспрессии каспазы-3 недостаточно.

Поэтому целью нашего исследования стало изучение процессов апоптоза в гиперплазированном эндометрии женщин репродуктивного возраста путем оценки экспрессии каспазы-3 в пролиферативную фазу менструального цикла.

### **Материал и методы**

Под наблюдением находилось 120 женщин репродуктивного возраста основной группы с гистологически подтвержденным диагнозом неатипической гиперплазии эндометрия и 30 условно гинекологических здоровых пациенток контрольной группы. Всем пациенткам основной группы проведена гистероскопия с отдельным выскабливанием полости матки, а пациенткам контрольной группы – пайпель-биопсия эндометрия. Забор эндометрия в обеих группах осуществлялся в фазу пролиферации менструального цикла.

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование 120 образцов эндометрия от пациенток основной группы и 30 биоптатов эндометрия женщин контрольной группы. Полученный гистологический материал фиксировали в 10% растворе забуференного нейтрального формалина («Thermo Scientific Shandon Formal-Fix», США) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками («Richard-Allan Scientific», США) при температуре не выше 60°C. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Microm HM325 («Carl Zeiss», Германия) делали срезы ткани толщиной 5 мкм. Срезы ткани помещали на предметные стекла («Menzel», Германия) и затем окрашивали по стандартным методикам гематоксилином и эозином («Kalktek», Италия). Для дальнейшего иммуногистохимического исследования часть парафиновых срезов помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus («Menzel», Германия). Исследование проводили на депарафинированных и регидратированных срезах.

Для демаскирования антигенности ткани использовали метод тепловой обработки срезов в буфере Target Retrieval Solution High pH («DAKO», Дания) путем нагревания в PT Link («DAKO», Дания) в течение 30 минут при температуре 98-99 градусов с учетом рекомендаций фирмы-производителя антител. После блокирования неспецифического связывания белков протеиновым блоком («Diagnostic Biosystems», США), а эндогенной пероксидазной активности – пероксидазным блоком («Diagnostic Biosystems», США), наносили первичные поликлональные антитела (ПАТ) к каспазе-3 («Diagnostic Biosystems», США). Визуализацию первичных антител проводили с

помощью системы детекции «DAKO EnVision FLEX+» («DAKO», Дания). Для визуализации гистологической структуры исследуемой ткани обработанные иммуногистохимические (ИГХ) препараты докрашивали гематоксилином Майера («DAKO», Дания). Далее окрашенные срезы помещали в заключающую среду «Eukitt» (Германия).

В качестве положительного контроля на каждое стекло добавляли срез со срезом ткани миндаины. На срезы, использовавшиеся для негативного контроля, вместо первичных антител наносили буфер для разведения антител («DAKO», Дания).

Изучение препаратов в проходящем свете проводили на микроскопе «Olympus CX41» (Япония) с цифровой видеокамерой «Olympus DP50», соединенной с персональным компьютером. Морфометрическое изучение препаратов выполняли с использованием программы Roduit, N. JMicroVision: Image analysis toolbox for measuring and quantifying components of high-definition images. Version 1.2.7. в соответствии с рекомендациями производителя программного обеспечения.

Для определения экспрессии маркера оценивали тип специфического окрашивания, который зависел от локализации продукта реакции в клетке и для каспазы-3 был ядерным. Изучали экспрессию маркера отдельно в клетках эпителия желез, отдельно в клетках стромы.

Морфометрическую оценку реакции с каспазой-3 проводили количественным методом с учетом количества антиген-позитивных клеток. Результаты реакций выражали в промилле с учетом количества окрашенных ядер на 1000 эпителиальных клеток, в 3 репрезентативных полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ .

Обработку и анализ данных статистической информации проводили с использованием программного комплекса SPSS Statistics 17.0.

### **Результаты и их обсуждение**

Средний возраст обследованных женщин основной группы составил  $37,33 \pm 0,50$ , контрольной –  $35,93 \pm 1,01$  лет ( $p > 0,05$ ).

У женщин контрольной группы в пролиферативную фазу менструального цикла апоптотические клетки в железах ( $943,54 \pm 13,33$  %) эндометрия регистрировались в 2,88 раза ( $p < 0,01$ ) чаще, чем в строме ( $327,43 \pm 9,55$  %). Иммуноокрашивание клеток эпителия к каспазе-3 у пациенток с гиперплазией эндометрия в железах ( $632,69 \pm 1,28$  %) превышало таковое в строме ( $179,41 \pm 0,80$  %) в 3,53 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

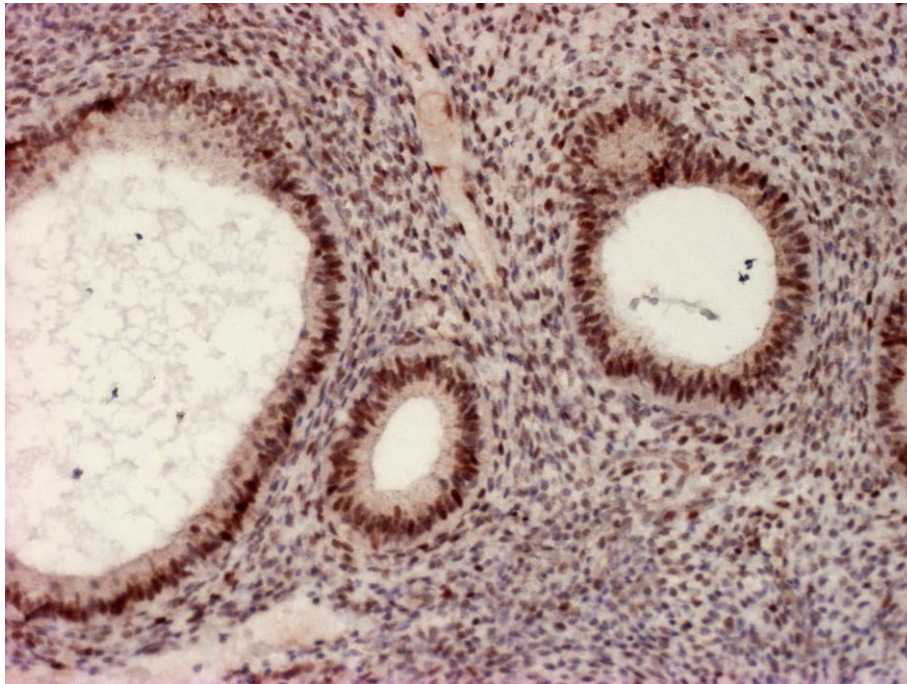


Рис. 1 Повышенная экспрессия каспазы-3 в железистом эпителии по сравнению с клетками стромы в гиперплазированном эндометрии. ИГХ с ПАТ к каспазе-3.  $\times 100$ .

Но в тоже время, при сравнении активности секреции каспазы-3 у пациенток основной и контрольной групп выявлено уменьшение числа апоптотических клеток при гиперплазии эндометрия в строме в 1,83 раза ( $p < 0,01$ ) и в железах – в 1,49 ( $p < 0,01$ ) (рис. 2, рис. 3).

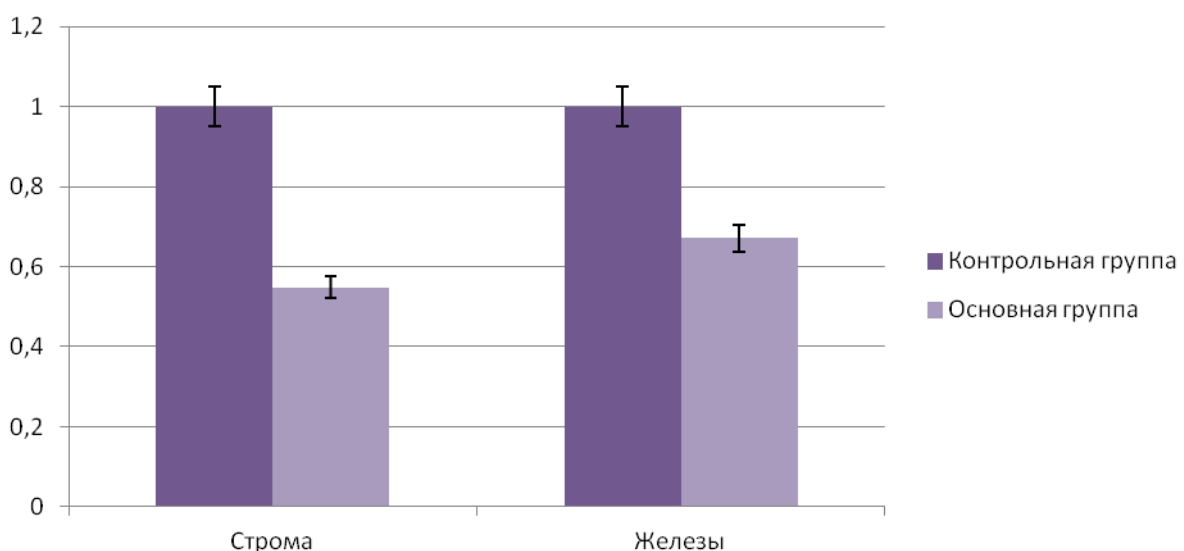


Рис. 2 Смещение количества клеток в состоянии апоптоза в строме и железах эндометрия при его гиперплазии относительно таковых у пациенток контрольной группы.



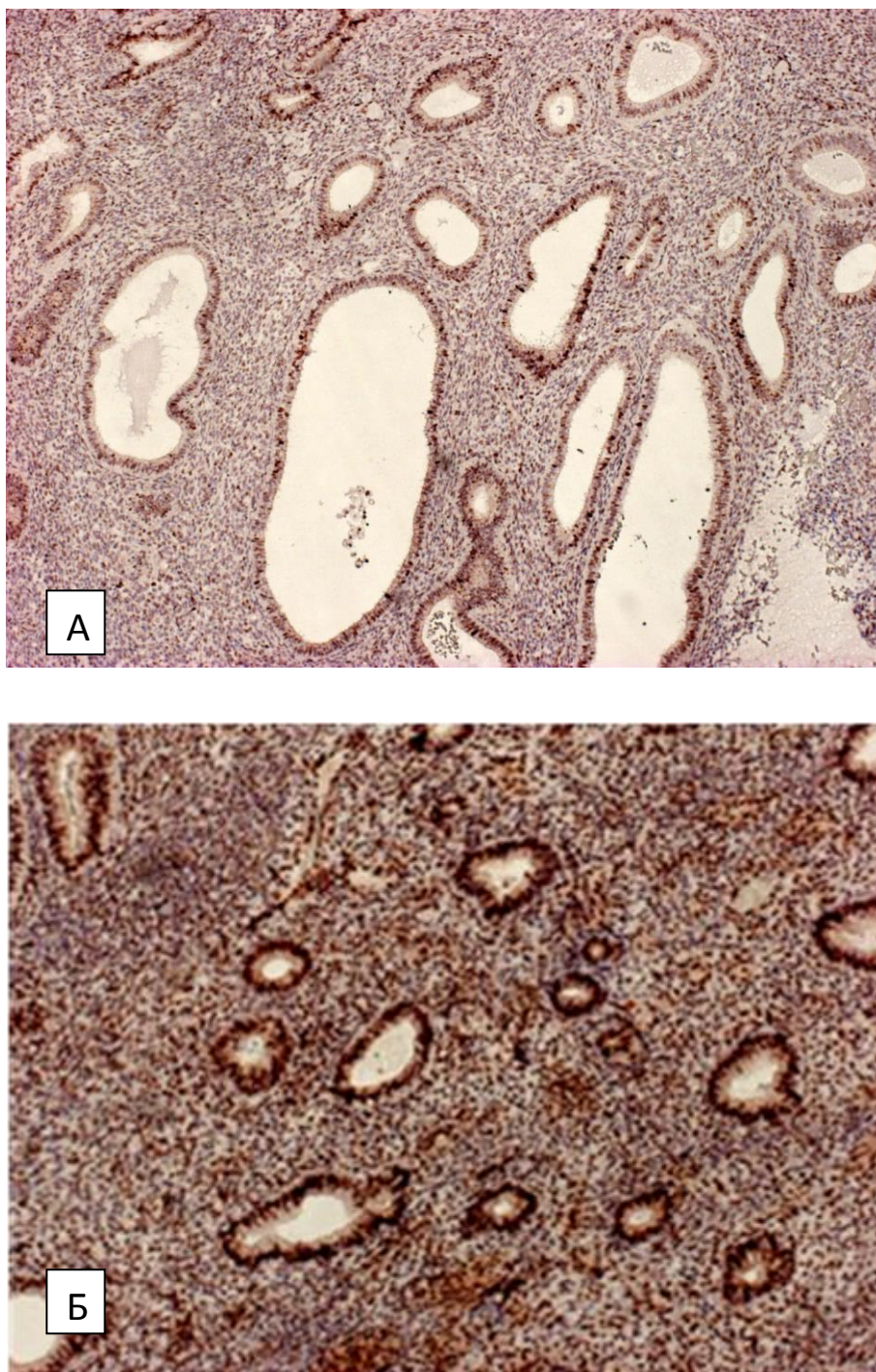


Рис. 3 Снижение активности апоптоза в гиперплазированном эндометрии (А) по сравнению с образцом контрольной группы (Б). ИГХ с ПАТ к каспазе-3.  $\times 100$ .

Таким образом, процессы апоптоза в эндометрии при его неатипической гиперплазии снижаются, причем более интенсивно в строме, чем в железах.

При изучении иммуноокрашивания клеток гиперплазированного эндометрия ПАТ к каспазе-3 отмечена его неравномерная интенсивность как в эпителии желез, так и в клетках стромы (рис. 4).

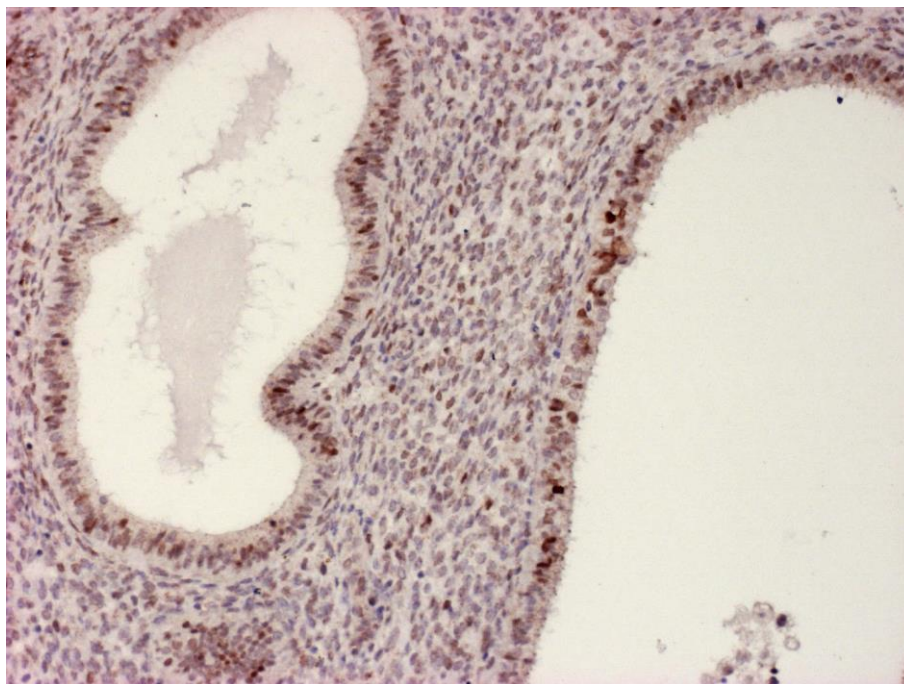


Рис. 4 Неравномерная интенсивность окрашивания гиперплазированного эндометрия ПАТ к каспазе-3 как в эпителии желез, так и в клетках стромы. ИГХ с ПАТ к каспазе-3.  $\times 200$ .

Данные литературы подтверждают точку зрения о том, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия важную роль играют молекулярно-генетические механизмы, участвующие в процессах, обуславливающих переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. Среди них одно из ведущих мест занимает сниженный апоптоз [3]. Данное положение было подтверждено в работах различных исследователей с ИГХ оценкой экспрессии различных маркеров апоптоза.

Так, по данным [17], у 34,95% пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия был повышен уровень белка ингибитора апоптоза bcl-2 относительно группы контроля. Существенное снижение вплоть до полного отсутствия экспрессии bcl-2 протеина эпителиальными железистыми клетками обнаружено в 2,69% случаях. В среднем уровень экспрессии bcl-2 у пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия составил  $127,53 \pm 52,60\%$  и колебался в достаточно широких пределах.



В работе [16] указывается на то, что при атипической гиперплазии эндометрия регистрируется снижение маркера апоптоза p53 с 10,6% в клетках железистого эпителия и с 13,4% в клетках стромы до 4,2/5,8% соответственно.

В работе [2] с помощью TUNEL-метода установлено, что в период предполагаемого окна имплантации при комплексной неатипической гиперплазии апоптотические клетки в строме эндометрия ( $6,09 \pm 0,15\%$ ) встречаются в 1,30 раза ( $p < 0,01$ ) чаще по сравнению с контролем, а в железах ( $1,32 \pm 0,10\%$ ) – в 1,86 раза реже ( $p < 0,01$ ). Количество зарегистрированных клеток, находившихся в состоянии апоптоза, в строме эндометрия при комплексной неатипической гиперплазии превышает в период предполагаемого окна имплантации таковое в железах в 4,62 раза ( $p < 0,01$ ).

Нами же получены данные, подтверждающие снижение процессов апоптоза в строме и железах эндометрия при неатипической гиперплазии эндометрия в пролиферативную фазу цикла, с использованием ИГХ определения экспрессии каспазы-3.

### **Выводы**

В гиперплазированном эндометрии пациенток репродуктивного возраста наблюдается неравномерное снижение интенсивности экспрессии каспазы-3 в клетках желез и стромы эндометрия, более выраженное в стромальном компартменте. Изменения процесса запрограммированной клеточной гибели играют важную роль в нарушении тканевого гомеостаза эндометрия и развитии эпителиально-стромальной диссоциации, способствуют тем самым репопуляции клеток и формированию гиперпластических процессов эндометрия.

### **Литература:**

1. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Шарапова О.В., Осипова А.А., Самойлова А.В. и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – Р. 31-36.
2. Дорошенко В. Э. Апоптоз в эндометрии у бесплодных женщин с комплексной неатипической гиперплазией эндометрия (КНГЭ) в период окна имплантации / В.Э. Дорошенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 103-105.
3. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Демакова Н.А., Алтухова О.Б., Пахомов С.П., Орлова В.С. //

Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. – № 4 (175), вып. 25. – С.177-182.

4. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография / Чайка В.К., Чайка А.В., Носенко Е.Н. и др. – Донецк: Изд-во «Ноулидж», 2011. – 243 с.

5. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5-12.

6. Трусов Н. В. Эффекты комбинированного действия ресвератрола и индол-3-карбинола / Н. В. Трусов, Г. В. Гусева, И. В. Аксенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: Междунар. науч.- практ. журн. – 2010. – Т. 149, № 2. – С. 174-179.

7. Эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при гиперплазии эндометрия / Станоевич И., Ищенко А., Кудрина Е., Коган Е. // Врач. – 2008. – № 7. – С.14-17.

8. ATM may be a protective factor in endometrial carcinogenesis with the progesterone pathway / Shan W., Wang C., Zhang Z. et al. // Tumour Biol. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 1529-37.

9. Choi Y. Indole-3-carbinol directly targets SIRT1 to inhibit adipocyte differentiation / Choi Y., Um S.J., Park T. // Int. J. Obes. (Lond). – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 881-884.

10. Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma / Guo Z.L., Chen K., Wang X.Q., Hu W. // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 387-391.

11. He F. Apoptotic signaling pathways in uteri of rats with endometrial hyperplasia induced by ovariectomy combined with estrogen / F. He, W. Zhang, H. Zhang // Gynecol. Obstet. Invest. – 2013. – Vol. 76, № 1. – С. 51-56. doi: 10.1159/000351109.

12. Indole-3-carbinol and diindolymethane induce apoptosis of human cervical cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium / Chen D.-Z., Qi M., Auburn K. J., Carter T. H. // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 3294-3302.

13. Old, new and emerging functions of caspases / Shalini S., Dorstyn L., Dawar S., Kumar S. // Cell Death Differ. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 526-539.

14. Pérez-Garijo A. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and / A. Pérez-Garijo, H. Steller // Development. – 2015. – Vol. 142, № 19. – P. 3253-3262.

15. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age / Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V. et al. // EPMA J. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 4-24.

16. Шапиевский Б. М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.00.01) // Шапиевский Борис Михайлович; ГБОУ ВПО «Российский ун-т дружбы народов». – Москва, 2009. – 25 с.

17. Малова Ю.А. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.01.01) / Малова Юлия Александровна; НИИ медицинских проблем семьи Донецкого нац. мед. ун-та им. М. Горького МЗ Украины. – Донецк, 2008. – 19 с.

### References

1. Sharapova OV, Osipova AA, SamoiloVA AV et al. Hormonal status of women with endometrial hyperplasia. *Reproduction problems*. 2006; 12(3): 31-36.
2. Doroshenko VE. Apoptosis in endometrium of infertile women with complex endometrial hyperplasia neatipicheskoy (KNGE) during the implantation window. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 2012; 15 (2, part 1); 58: 103-105.
3. Demakova NA, Altukhova OB, Pakhomov SP, Orlov VS. Molecular genetic mechanisms of development of endometrial hyperplasia. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2014; 4 (175); 25: 177-182.
4. Chaika VK, Chaika AV, Nosenko OM et al. Endometrial receptivity in patients with infertility. *Donetsk: Noulidzh*, 2011. 243 p.
5. Zaporozhan VN, Tatarchuk TF, Dubinina VG, Kosei NV. Modern diagnosis and treatment of endometrial hyperplastic processes. *Reproductive Endocrinology*. 2012; 1 (3): 5-12.
6. Trusov NV, Guseva GV, Aksenov IV. Effects of the combined action of resveratrol and indole-3-carbinol. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2010; 149; 2: 174-179.
7. Stanojevic I, Ishchenko A, Kudrina E, Kogan E. Efficacy of hormone therapy and targeted medication with endometrial hyperplasia. *Doctor*. 2008; 7: 14-17.

8. Shan W, Wang C, Zhang Z et al. ATM may be a protective factor in endometrial carcinogenesis with the progesterone pathway. *Tumour Biol.* 2015; 36(3): 1529-37.
9. Choi Y, Um SJ, Park T. Indole-3-carbinol directly targets SIRT1 to inhibit adipocyte differentiation. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37(6): 881-884.
10. Guo ZL, Chen K, Wang X., Hu W. Expression and relationship of Ezh2, Runx3 and caspase-3 in endometrial adenocarcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2011; 40(6): 387-391.
11. He F, Zhang W, Zhang H. Apoptotic signaling pathways in uteri of rats with endometrial hyperplasia induced by ovariectomy combined with estrogen. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2013; 76(1): 51-56. doi: 10.1159/000351109.
12. Chen D-Z, Qi M, Auburn KJ, Carter TH. Indole-3-carbinol and diindolymethane induce apoptosis of human cervical cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium. *J Nutr.* 2001; 131: 3294-3302.
13. Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, Kumar S. Old, new and emerging functions of caspases. *Cell Death Differ.* 2015; 22(4): 526-539.
14. Pérez-Garijo A, Steller H. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and disease. *Development.* 2015; 142(19): 3253-3262.
15. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska OV et al. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 2013; 4(1); 4-24.
16. Shapievsky BM. The differentiated choice of treatment of endometrial hyperplastic processes in the perimenopausal period. The thesis for the degree of PhD. GVOU VPO "Russian University of Peoples' Friendship." Moscow, 2009. 25 p.
17. Malova YA. The differentiated approach to comprehensive treatment of endometrial hyperplasia patients of reproductive age. The thesis for the degree of PhD. Research Institute of Family Medical Problems of Donetsk National Medical University named after M. Gorky of Ministry of Health of Ukraine. - Donetsk, 2008. - 19 p.