

Лысенко О.В., Занько С.Н.

УО «Витебский государственный
медицинский университет»

Патогенез гиперпластических процессов эндометрия (литературный обзор)

В статье представлены современные концепции патогенеза гиперпластических процессов эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) не перестают привлекать пристальное внимание гинекологов, онкологов, морфологов, эндокринологов и врачей других специальностей. Это обусловлено как частотой их встречаемости, так и предраковым характером заболевания [12, 2, 14, 9].

Регуляция пролиферативной активности эндометрия представляет собой сложное взаимодействие гормональных и негормональных факторов [10, 27, 3]. Последние исследования показывают, что большую роль в развитии ГПЭ играет чувствительность эндометрия к стероидным гормонам, что в значительной мере определяется возрастом пациенток и отличается в пременопаузальном возрасте в сравнении с репродуктивным [19, 9].

В последние годы много исследований направлено на изучение участия факторов роста в физиологии и патологии локального регулирования эндометрия [9].

Саморегуляция эндометрия невозможна без апоптоза. Таким образом, в процессе роста эндометрия происходит постоянный баланс между апоптозом и пролиферацией. Не исключен факт, что содержание факторов пролиферации и апоптоза контролируется стероидными гормонами [9].

Патогенез гиперпластических процессов эндометрия

ГПЭ являются проявлением гормонального дисбаланса и возникают в результате [4, 2, 1, 16, 3, 9, 6]:

- нарушенного процесса созревания фолликулов, овуляции, образования жёлтого тела;
- при наличии фолликулярных кист;
- стромальной гиперплазии;
- опухоли тека-клеток;
- гиперплазии коры надпочечников;
- нарушении гонадотропной функции гипофиза; некорректном применении эстрогенов;

- изменении в метаболизме гормонов (ожирение, цирроз печени, гипотиреоз).

В настоящее время существует большое количество исследований, в которых показано важное значение концентрации рецепторов к эстрогенам и прогестерону в опухолях эндометрия как одного из прогностических показателей опухолевого роста [Creasman W.T. et al., 1993; Morris P.C. et al., 1995; Veccek N. et al., 1994].

До настоящего времени широко рассматриваются два патогенетических варианта развития ГПЭ, предложенные Я.В. Бохманом [9]. Изначально данная теория была предложена для объяснения развития рака эндометрия, но она остается актуальной до настоящего времени и составляет основу исследований разных авторов [25].

Основой первого патогенетического варианта развития ГПЭ является длительная эстрогенная стимуляция эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона. Этот механизм развития ГПЭ чаще отмечается у женщин детородного и пременопаузального возраста с ановуляторным менструальным циклом (по типу персистенции фолликула или атрезии фолликулов), а также с нарушениями жирового и углеводного обменов [9]. Ожирение - источник эндогенного образования эстрогена за счёт ароматизации андростендиола и накопления эстрогена в жировой ткани. Оно приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме и, таким образом, стимулирует развитие гиперпластических процессов в тканях-мишенях, особенно в эндометрии. К развитию абсолютной гиперэстрогении приводит повышенная секреция эстрогенов персистирующим фолликулом или фолликулярной кистой. В данном случае происходит длительное нефизиологическое выделение E2 [Watanabe J. et al., 1991].

При множественной атрезии фолликулов создается волновая секреция эстрогенов на невысоком уровне, но в течение длительного времени. Основным фактором, вызывающим пролиферацию эндометрия, является абсолютная или относительная

гиперэстрогения при отсутствии антиэстрогенного влияния прогестерона. Основная роль принадлежит длительному монотонному воздействию на эндометрий эстрогенов.

При втором патогенетическом варианте (чаще встречается в постменопаузальном периоде) может быть нормальный гормональный профиль или отсутствие гормональных воздействий, но при этом изменяется реакция эндометрия на обычные гормональные воздействия. В данном случае эндокринно-обменные нарушения полностью отсутствуют или минимально выражены [9].

В пременопаузальном периоде увеличивается частота ГПЭ, учитывая наличие ановуляции в этом возрасте. Степень влияния гиперэстрогении на органы-мишени определяется не только концентрацией эстрадиола, но и индексом свободного эстрадиола. При ановуляции и взаимосвязанных с ней гормональных и метаболических нарушениях повышается содержание в крови биологически активных эстрогенов и андрогенов из-за снижения концентрации в крови стероид связывающего глобулина [9]. Колебаний уровня секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов при ГПЭ достаточно широк (у женщин в репродуктивном и пременопаузальном возрастных периодах экскреция ФСГ чаще повышена, а ЛГ – может быть повышенной и пониженной) [13, 2, 14]. Таким образом, в пременопаузальном возрастном периоде ГПЭ возникает, вероятно, в результате длительного эстрогенного воздействия.

В развитии ГПЭ играет роль не только абсолютная или относительная гиперэстрогения, но и нарушение баланса в системе эстрогены – прогестерон, что приводит к снижению подготовки клеток эндометрия к воздействию гестагенов.

Хмельницкий О.К. и соавт. (1994) выделяют несколько форм гиперэстрогении [16]:

- гиперэстрогения, возникшая в результате воздействия больших доз эстрогенов в нециклическом ритме при различного рода увеличениях клеток, продуцирующих эстрогены в яичниках, включая опухоли яичников и надпочечников;
- тканевая гиперэстрогения, которая наблюдается при повышенной рецептивной чувствительности эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов;
- функциональная или метаболическая гиперэстрогения, развивающаяся вследствие расстройства механизмов регуляции секреции эстрогенов или их метаболизма;

- ятрогенная гиперэстрогения в результате лечения большими и длительно вводимыми дозами эстрогенов.

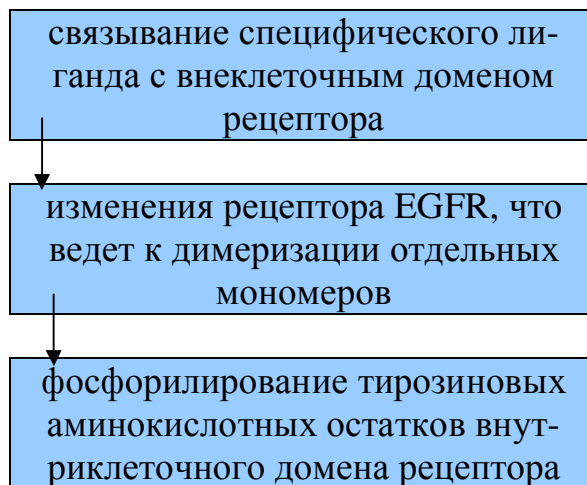
Показано, что наряду с эстрогенами, в развитии ГПЭ принимает участие целый ряд биологически активных соединений: метаболиты арахидоновой кислоты - простагландины, тромбоксан В2, простаглицлин, полипептидные факторы роста, а также система клеточного и гуморального иммунитета [11].

Бесспорен факт, что нарушения механизмов нормального клеточного роста и клеточной пролиферации лежат в основе патогенеза большого числа гиперпластических патологических процессов, к которым также относятся ГПЭ [17].

Известны три основных вида внеклеточных индукторов, которые побуждают клетки-мишени к активной пролиферации [17]:

- гормоны;
- цитокины;
- ростовые факторы.

Активация EGFR происходит следующим образом:



Эпидермальный фактор роста (EGF), является основным ростовым фактором, который стимулирует патологический рост клеток. Мишень действия данного фактора в клетках - его рецептор (EGFR, или HER1) - трансмембранный гликопротеин, экспрессирующийся на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток.

Помимо EGFR, к семейству рецепторов EGF относятся рецепторные белки: c-erbB2 (известный более как рецептор HER2/neu), c-erbB3 (HER3) и c-erbB4

(HER4). Все они кодируются протоонкогенами семейства *c-erb* и поэтому иногда называются Erb-рецепторами.

В результате чего запускается внутриклеточный каскад, передающий сигнал от клеточной поверхности к ядру. Ядерные факторы транскрипции являются конечными эффекторами сигнального каскада. Они прямо или опосредованно стимулируют экспрессию генов, которые контролируют дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, адгезию и клеточную подвижность. Это гены, кодирующие как EGFR, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), так и многие другие белки [17].

EGF, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию. Это позволяет предположить, что развитие гиперплазии эндометрия у большинства пациенток происходит в присутствии EGFR, но без существенного повышения их концентрации, как это наблюдается при раке эндометрия. Средний показатель концентрации EGF, по данным разных авторов, у пациенток с аденоматозом значительно ниже, чем при раке эндометрия [10,11].

В ткани эндометрия также обнаружен инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), который тоже участвует в процессе роста клеток и их дифференцировке. IGF-1 и инсулин участвуют непосредственно и опосредованно в гормонально обусловленных пролиферативных процессах эндометрия. Важное значение в патогенезе ГПЭ имеют метаболические нарушения, связанные с ожирением. Кроме того, в клетках жировой ткани возможно превращение андростендиона в эстрон, учитывая наличие ароматазных ферментных систем. Поэтому у пациенток с ожирением происходит неконтролируемый гонадотропинами синтез эстрогенов. В сочетании с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, сопровождающих ожирение, изменяется также и яичниковый стероидогенез. При гиперинсулинемии инсулин взаимодействует не только с собственными рецепторами, но начинает связываться с рецепторами IGF-1. Это приводит к развитию яичниковой гиперандрогении и ановуляции [9].

Кроме того, в условиях гиперинсулинемии, уменьшается выработка в печени стероид связывающего глобулина, а также белков, которые связывают IGF-1. Это приводит к увеличению концентрации свободного, биологически доступного IGF-1 и эстрадиола, а значит, усиливается их пролиферативный эффект на эндометрий. В свою очередь, инсулин, взаи-

модействуя с рецепторами IGF-1, напрямую стимулирует клеточную пролиферацию в слизистой оболочке тела матки.

Данные о роли ростовых факторов при ГПЭ до настоящего момента изучены недостаточно и являются противоречивыми. Так, концентрация EGF-рецепторов и α -TGF почти в два раза выше, чем в фазе пролиферации нормального эндометрия. При ГПЭ также повышается концентрация β -TGF [9]. Обнаружен фактор роста фибробластов, обладающий ангиогенной активностью и способствующий неоваскуляризации, т.е. росту новых капилляров не только в эндометрии, но и в опухолевой ткани [81].

Erdem O. et al., 2007, исследовали экспрессию VEGF, а также CD 34 при ГПЭ, аденокарциноме и в эндометрии в фазу пролиферации. Экспрессия VEGF была значительно выше при гиперплазии эндометрия и аденокарциноме, чем в пролиферативном эндометрии. Хотя экспрессия VEGF была выше при ГПЭ и аденокарциноме, не получено коррелятивных взаимосвязей с другими маркерами ангиогенеза. При исследовании CD 34 никаких различий в исследуемых группах не было найдено [24].

Siegfried S. et al., 1995, изучая фактор роста кератиноцитов мРНК, сообщают, что уровень его является прогестерон-зависимым, тогда как уровень его рецепторов – больше эстроген, чем прогестерон-зависим [22].

Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., 2001, показали, что важным внутриклеточным процессом в эндометрии является апоптоз, за счет которого поддерживается клеточный гомеостаз в течение менструального цикла путем элиминации стареющих клеток из функционального слоя эндометрия матки [7,8]. Тогда как Соховой З.М. и др., 2002, установлено, что в основе гиперпластических и неопластических заболеваний эндометрия лежат нарушения процессов апоптоза и связанные с ними патологические изменения клеток [15]. Хотя до настоящего времени механизмы апоптоза в эндометрии женщины еще полностью не изучены, остается предметом споров роль белков, участвующих в процессах апоптоза (bcl-2, BAX и P53) в неизменном эндометрии и при развитии патологических состояний [Тао Х.-J. et al., 1997; Watanabe H. et al., 1997].

Исследования, проводимые разными авторами показывают, что пролифератив-

ные процессы в эндометрии возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу. Чем больше выражена степень гиперплазии эндометрия, тем больше снижена экспрессия маркеров апоптоза [9].

Ушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., 2001, установили, что апоптоз осуществляется и контролируется генетическими, иммунными, гормональными и другими механизмами. Но начальные, пусковые явления процесса остаются малоизученными. Апоптоз вызывается внутренними (повреждение ядерной ДНК) или внешними (цитокины, церамид, глюкокортикоиды, Fas-лиганд, Ca^{2+} и др.) сигналами. Внутриклеточно передается с помощью сигналпередающих внутриклеточных белков.

Программированная клеточная смерть может быть разделена на три фазы [18]:

- активация сигнала - индукция апоптоза;
- регуляция и выполнение (эффекторная фаза);
- структурное клеточное повреждение.

Морфологическими признаками апоптоза служат [17]:

- изменения клеточной мембраны;
- распад клеточного ядра;
- уплотнение хроматина и фрагментация ДНК.

Макрофаги и другие фагоцитирующие клетки распознают и быстро удаляют клетки, подвергающиеся апоптозу, при этом не происходит изменений архитектоники ткани, и отсутствует воспалительный процесс.

Начало исследованиям апоптоза в эндометрии человека было положено D. Norwood, D.A. Levison, 1976.

Как показано к настоящему времени, апоптоз поддерживает клеточный гомеостаз в течение менструального цикла путем элиминации стареющих клеток из функционального слоя эндометрия матки во время поздней секреторной и менструальной фаз цикла [Shikone T. et al., 1997].

Tao X.-J. et al., 1997; Vaskivuo T.E. et al., 2000 показали, что признаки апоптоза в эндометрии не наблюдаются в фазу пролиферации и до середины фазы секреции. Тогда как через 3-5 дней после пика прогестерона в середине лютеиновой фазы интенсивность процессов апоптоза увеличивается, а затем происходит постепенное распространение процесса на все клеточные компоненты функционального слоя с достижением максимального уровня апоптоза за 2 дня до начала менструации. Из работ Tao X.-J. et al., 1997; Dahmoun M. et al, 1999, видно, что ишемия, возникающая из-за спазма

спиральных артерий перед началом менструации, является одним из возможных механизмов ускорения апоптоза.

Как описано Kokawa K. et al, 1996, клетки базального слоя не подвергаются апоптозу ни в одну из стадий менструального цикла.

При апоптозе происходит активация каскада ICE-протеаз (интерлейкин-конвертирующие ферменты), в результате чего происходит протеолиз широкого спектра ядерных белков. Ведущим молекулярным механизмом апоптоза является митохондриальный путь. Он реализуется посредством системы белков Вах/Bcl.

Апоптоз контролируется содержанием продуктов генов, как p-53, c-erbB-2 и Bcl-2 протеины.

Diebold J. et al., 1996, описано, что на 18 хромосоме локализованы Bcl-2 (B cell lymphoma/leukaemia-2) гены, которые важны в определении, будет ли клетка необратимо подвержена апоптозу.

Otsuki Y. et al., 1994, выяснили, что белок bcl-2 ингибирует апоптоз в эндометрии человека в течение пролиферативной фазы. В работах Oltvai Z.N. et al., 1993, показано, что проапоптотный белок Вах, являющийся членом Bcl-2 семейства, увеличивает восприимчивость клеток к клеточной смерти, видимо, противодействуя эффекту антиапоптотного белка bcl-2 на клеточное выживание путем гетеродимерного взаимодействия.

Altaner S. et al., 2006, исследовали экспрессию Bcl-2 и Ki-67 при полипозе эндометрия, простой гиперплазии, сложной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия у женщин в постменопаузе, получавших лечение тамоксифеном. Авторы не выявили никаких статистически значимых различий в экспрессии Bcl-2 между этими группами ($p > 0.05$). Однако, экспрессия Bcl-2 при полипозе эндометрия была значительно выше (86 %), чем у женщин в постменопаузе (контрольная группа). Экспрессия Ki-67 была самой высокой в группах с аденокарциномой, гиперплазией эндометрия с атипией и сложной гиперплазией эндометрия без атипии ($p < 0.0001$). При полипозе эндометрия, в свою очередь, экспрессия Ki-67 была значительно выше, чем в контрольной группе [20].

Уровень белка Вах, который способствует апоптозу низкий в пролиферативном эндометрии и повышается в фазу секреции, когда апоптоз наиболее превалировал [X.-J. Tao et al, 1997]. Отмечено, что иммунореак-

тивность белка Вах значительно выше при эндометриальной карциноме, чем при гиперплазии, а повышенная экспрессия проапоптозного белка Вах, возможно, может вызывать апоптоз в аденокарциноме эндометрия [Kokawa K. et al., 2001].

Продуктом гена-супрессора является белок p53, который представляет собой ядерный транскрипторный фактор со многими функциями, включающими блокирование прохождения клеток по митотическому циклу и индукцию апоптоза.

Как показано Konno R. et al., 2000, экспрессия антиапоптозного белка bcl-2 контролируется стероидными гормонами, под усиленным действием эстрогенов в фазу пролиферации и снижением эстрогенов и прогестерона в фазу секреции. Тогда как выявлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией белка bcl-2 и изменением концентрации рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии.

Контроль процессов апоптоза может осуществляться стероидами как непосредственно, так и опосредованно путем регуляции экспрессии в эндометрии местно вырабатываемых факторов роста и цитокинов [Новикова В.С., 1996; Kumar S. et al., 1998].

В работе Da J. et al., 2001 исследована экспрессия белка аннексина-1, c-erbB-2, белка p53, EGF и IGF при различных видах гиперпластических процессов эндометрия (гиперплазия эндометрия без атипии, атипичная гиперплазия эндометрия) и аденокарциноме. Показано, что при гиперплазии эндометрия без атипии путем иммуногистохимического окрашивания аннексин-1 был слабо положителен только в одном случае, тогда как во всех остальных образцах эндометрия результаты были отрицательны. При атипичной гиперплазии эндометрия в 90% случаев аннексин-1 был резко положителен в цитоплазме и мембране клетки, в 10% - слабо положителен. При аденокарциноме эндометрия в 46,7 % случаев аннексин-1 был положительным и в 53,3% - отрицательным. Экспрессия c-erbB-2 была выражена в 90% случаях при атипичной гиперплазии эндометрия, а в 10% - c-erbB-2 был отрицателен. Кроме того, при атипичной гиперплазии эндометрия экспрессия рецепторов EGF, эстрогенов и прогестерона выражена во всех случаях, тогда как рецепторы IGF не определялись почти во всех случаях. Экспрессия белка p53 была более высокой при аденокарциноме эндометрия, чем при атипичной гиперплазии эндометрия [30].

Horée N. et al, 2007, исследовали экспрессию белков циклина А, циклина В1, циклина D1, циклин Е, cdk2, p16, p21, p27, p53 и Ki67 иммуногистохимическим методом в интактном эндометрии, при гиперплазии эндометрия без атипии, атипичной гиперплазии эндометрия, а также адено-

карциноме эндометрия. Было установлено, что экспрессия циклина А и Ki67 постепенно увеличилась от нормального эндометрия к гиперплазии и аденокарциноме. Такие же тенденции наблюдались в отношении cdk2, p16 и p21. Экспрессия циклина D1, Е и p53 значительно увеличивалась при аденокарциноме эндометрия, в то время как p27 уменьшился и был значительно меньше при аденокарциноме эндометрия в сравнении с ГПЭ [29].

Как показали Moulton В.С. et al., 1997, апоптоз в эндометрии находится под воздействием половых стероидов и вызывается падением уровней эстрогенов и прогестерона. Хотя окончательно не определена взаимосвязь между факторами апоптоза и стероидными гормонами яичников [Saegusa M. et al., 1996; Bozdogan O. et al., 2002].

При повышенном количестве эстрогенов в эндометрии, реализация их биологического эффекта при высоком уровне экспрессии рецепторов может стать одной из основных причин избыточной пролиферации железистого эпителия, а структурные изменения слизистой оболочки матки при этом, могут быть результатом длительного эстрогенного воздействия на ткань эндометрия [5].

Одним из важных факторов в поддержании тканевого гомеостаза в эндометрии является баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом [Kokawa K. et al., 1996]. Основой для возникновения патологических состояний эндометрия является нарушение равновесия между этими процессами пролиферации и апоптоза [7, 8].

Ioffe O.B. et al., 1998; Vaskivuo T.E. et al., 2002; Kokawa K. et al., 2001, описали, что при типичной гиперплазии эндометрия апоптотический индекс несколько выше, а при атипичной гиперплазии в 2.5 раза выше по сравнению с индексом апоптоза в фазу пролиферации нормального эндометрия.

Уровень экспрессии bcl-2 высокий только при типичной гиперплазии эндометрия [Okayasu I., 1997]. Тогда как при атипичной гиперплазии, так и при аденокарциноме эндометрия в сравнении с нормальным пролиферативным эндометрием экспрессия антиапоптозного белка bcl-2 снижается [Kokawa K. et al., 2001].

PTEN – ген, контролирующий пролиферацию клеток, их дифференцировку и апоптоз. Данные разных авторов о роли PTEN в развитии ГПЭ разноречивы.

Так, McCampbell A.S. et al., 2006, сравнили уровень экспрессии PTEN, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) у женщин с нормальным эндометрием, сложной атипичной

гиперплазией эндометрия и аденокарциномой. Установлено значительное увеличение экспрессии рецепторов IGF-I (IGF-IR) в биопсиях при ГПЭ и аденокарциноме в сравнении с эндометрием фазы пролиферации. Экспрессия PTEN при ГПЭ была снижена при гиперпластических процессах эндометрия, что не коррелировало с увеличенной активацией IGF-IR. Авторы полагают, что снижение экспрессии PTEN и увеличение рецепторов IGF-IR при ГПЭ могут быть независимыми событиями, которые дают начало дополнительной активации IGF-I и увеличивают вероятность развития ГПЭ и аденокарциномы [28].

Erkanli S. et al., 2007, изучали биоптаты пролиферативного эндометрия, эндометрия с аденокарциномой, гиперплазией без атипии и показали, что экспрессия PTEN значительно меньше при гиперплазии и аденокарциноме в сравнении с эндометрием фазы пролиферации [23].

В исследованиях Kapucuoglu N. Et al., 2007, оценена взаимосвязь между экспрессией PTEN и рецепторами эстрогенов, прогестерона, других, связанных с апоптозом белков, а также bcl-2, bax и апоптотический индекс в нормальном эндометрии, при ГПЭ, аденокарциноме эндометрия. Экспрессия PTEN была более высокой в неизменном эндометрии, чем при аденокарциноме. В то время как экспрессия PTEN была значительно выше при гиперпластических процессах эндометрия, хотя значительных различий в группах с гиперплазией эндометрия простой и сложной, с атипией и без атипии обнаружено не было [26].

Таким образом, проблема гиперпластических процессов эндометрия до настоящего времени остается предметом пристального интереса ученых и врачей, а данные, приводимые многими исследователями, противоречивы. А успех лечения и профилактики рецидивов ГПЭ во многом зависит от прогресса в познании этиопатогенеза этой патологии, который на сегодняшнем этапе невозможен без фундаментальной науки и экспериментальных исследований.

Литература

1. Адамян, Р.Т. Гиперпластические процессы и рак эндометрия у больных с гормонопродуцирующими опухолями яичников / Р.Т. Адамян // Вопросы онкологии. – 1991. – Т.37, №1. – С. 48-51.
2. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
3. Дедов, И.И. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение: методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева. – М., 2001. – С. 3-28.
4. Железнов, Б.И. Спорное и неясное в генезе и терминологии гиперпластических и предраковых процессов шейки матки и эндометрия / Б.И. Железнов // Ранняя диагностика и лечение предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки. – Псков, 1985. – С. 21-28.
5. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О.Н. Лысенко [и др.] // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 2. – С.7-10.
6. Кириллова, В.Н. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему / В.Н. Кириллова // Медицинская панорама. – 2007. – №2. – С. 22-25.
7. Лушников, Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
8. Лушников, Е.Ф. Сравнительная морфология апоптоза и некроза клеток опухолей / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов // Тезисы I Белорусского съезда патологоанатомов и судебных медиков. – Минск. – 1991. – №2. – С. 299-300.
9. Подложкова, Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия / Н.М. Подложкова, И.В. Кузнецова. – Москва, 2007. – 31 с.
10. Рецепторы эпидермального фактора роста и половых стероидных гормонов при аденоматозе эндометрия / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Вестник онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина. – 1998. – №2. – С. 35-39.
11. Рецепторы эпидермального фактора роста при аденоматозной гиперплазии эндометрия и влияние терапии агонистами гонадотропин-рилизинг гормона / В.П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – №3. – С. 43-47.
12. Савельева, Г.М. Предрак эндометрия / Г.М. Савельева, В.Н. Серов. – М.: Медицина, 1980. – 168 с.
13. Серов, В.Н. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия / В.Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 1987. – №6. – С. 5-10.
14. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – С. 263-276.
15. Сохова, З.М. Проблема апоптоза и процессов его регуляции в формировании акушерской патологии / З.М. Сохова, В.Е. Артемьев, Н.М. Старцева // Вестник РУДН. – 2002. – №1. – С. 242-249.
16. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 1994. – 480 с.
17. Эпигаллат и репродуктивное здоровье / И.С. Сидорова [и др.]. – Москва, 2007. – 48 с.
18. Ярилин, А.А. Апоптоз Природа феномена и его роль в целостном организме / А.А. Ярилин // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 1998. – Т.2, №1. – С. 38-48.
19. Bergeron, C. Immunohistochemical detection of steroid receptors in normal and pathologic human endometrium / C. Bergeron // Ann-Pathol. – 1992. – Vol. 12, №1. – P. 3-11.
20. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with

-
- postmenopausal polyps / S. Altaner [e.a.] // *Onkologie*. – 2006. – Vol. 29, №8-9. – P. – 376-80.
21. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium / H. Niikura [e.a.] // *Hum-Pathol*. – 1996. – Vol. 27, №3. – P. 282-9.
 22. Expression of mRNA for keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrium / S. Siegfried [e.a.] // *Acta. - Obstet.-Gynecol.* – 1995. – Vol. 74, №6. – P. 410-4.
 23. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium / S. Erkanli [e.a.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2006. – Vol. 16, №3. – P. – 1412-8.
 24. Expression of vascular endothelial growth factor and assessment of microvascular density with CD 34 and endoglin in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma / O. Erdem [e.a.] // *Int J Gynecol Cancer*. – 2007. – [Epub ahead of print].
 25. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update / L.C. Horn [e.a.] // *Ann Diagn Pathol*. – 2007. – Vol. 11, №4. – P. 297-311.
 26. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index / N. Kapucuoglu [e.a.] // *Pathol Res Pract*. – 2007. – Vol. 203, №3. – P. – 153-62.
 27. Molekular and clinical endocrinology of the endometrium / A.M. Bamberger [e. a.] // *Pathologie*. – 1999. – Vol. 20, №1. – P. 50-5.
 28. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium / A.S. McCampbell [e.a.] // *Clin Cancer Res*. – 2006. – Vol. 12, №21. – P. – 6373-8.
 29. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis / N. Horrée [e.a.] // *J Clin Pathol*. – 2007. – [Epub ahead of print].
 30. Significance on expressions of Annexin-I and its correlative gene proteins in endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and endometrial carcinoma / J. Da [e.a.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2001. – Vol. 30, №4. – P. 256-9.