

В.О. Бенюк, Я.М. Винярьський, В.М. Гончаренко,  
О.В. Каленська, Р.М. Пономарчук (Київ)

## ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ РЕЦЕПТОРІВ ГОРМОНІВ ТА МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами

*Встановлено особливості рецепторних систем, рівня експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і онкосупресорного протеїну P53. На підставі проведених імуногістохімічних досліджень із визначенням рівня рецепторів естрогену, прогестерону визначено, що в канцерогенезі пухлин ендометрію важливу роль відіграє не тільки порушення гормонального статусу (рівень гормонів у крові), але і так званий рецепторний дисбаланс безпосередньо в ендометрії. З морфологічної точки зору, різкі відхилення в рецепторному статусі ендометрію можна трактувати як фактор ризику мутацій генетичного апарату і, відповідно, розвитку пухлини. Рівні судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та онкосупресорного протеїну p53 є важливим діагностичним маркером характеру проліферативного процесу, що дає змогу, в поєднанні з іншими предикторами стану ендометрію, виявити ранні стадії анапластичних змін у клітинах і визначити індивідуальний лікувальний алгоритм.*

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрію, рецепторні системи, рівень експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), онкосупресорний протеїн P53.

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрію (ГПЕ) обумовлена передусім високим ризиком їх малігнізації та проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу, дисфункціональними матковими кровотечами, анемізацією жінок. Гіперплазія ендометрію посідає значне місце у структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку і є однією з найбільш частих причин їх госпіталізації у гінекологічний стаціонар (10–18%) [1;2;5–8].

Відомо, що саме гіперпластичні процеси ендометрію в 50% випадків спричиняють рак матки [6]. При цьому частота аденокарциноми ендометрію, яка посідає перше місце серед злоякісних новоутворень геніталій, не тільки залишається високою, але останнім часом має тенденцію до істотного зростання в багатьох країнах світу, у тому числі в Україні, і, за довгостроковим прогнозом, не буде зменшуватись найближчим часом [3;4;6;8].

Висока частота рецидивів ГПЕ, можливість їх малігнізації потребують подальшого удосконалення та пошуку нових підходів до діагностики й лікування

даної патології [4;5;8]. З огляду на те, що чутливість до гормональної терапії і прогноз перебігу гіперплазії ендометрію у жінок багато в чому визначається рецепторним статусом, який залежить від клінічної стадії і ступеня гістологічного диференціювання ендометрію, нами визначено мету дослідження.

**Мета роботи** – встановити особливості рецепторних систем, рівня експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) і онкосупресорного протеїну P53 із застосуванням імуногістохімічних методів [2;4;8].

### Матеріали та методи

У дослідження включено 119 жінок віком 25–45 років, які знаходились на лікуванні у Центрі загальної гінекології клінічної лікарні «Феофанія», з них: 1-а група (n=41) із залозисто-кістозною гіперплазією ендометрію, 2-а група (n=53) із поліпами ендометрію та 3-я група (n=21) з атипичною гіперплазією ендометрію. Контрольна група складала 22 жінки, яким проводилося обстеження перед екстракорпоральним заплідненням із приводу неплідності трубно-яєчного генезу.

Усім хворим проводилося загальноклінічне обстеження, що включало клінічні і біохімічні аналізи крові, дослідження крові на ВІЛ, RW, HBS-Ag і HCV-Ag, клінічні аналізи сечі, електрокардіограму, ультразвукове дослідження (УЗД), рентгенографію грудної клітини, дослідження вагінального біотопу (мікрофлора), відповідно до регламентуючих наказів МОЗ України. У досліджуваних групах діагностичний пошук проводився при використанні УЗД із подальшим виконанням гістерорезектоскопії. Отриманий матеріал піддавався гістологічному дослідженню з визначенням стану рецепторів гормонів структурних елементів ендометрію імуногістохімічним методом.

Гістологічні дослідження проводились у патологоанатомічному відділенні КЛ «Феофанія» за період із червня 2012 по червень 2013 років.

Були відібрані архівні зішкреби ендометрію, матеріали гістерорезекції у 119 пацієнток, які не отримували гормонального лікування. Досліджувались біопсії ендометрію переважно в пізній стадії фази проліферації. Зрізи фарбувалися гематоксиліном і еозином. Стан рецепторів гормонів, естрогену та прогестерону – Estrogen Receptor (SP1), Progesteron Receptor (SP2); онкосупресорного протеїну p53 (CloneY5), експресія судинного ендотеліального фактора росту – Vascular endothelial growth factor (VEGF) визначалися на парафінових зрізах за загальноприйнятою методикою [11]. В якості «демаскуючого» прийому використовувалося нагрівання скелець на паровій бані. Для імуногістохімічної реакції використовувалися кролячі моноклональні антитіла. Для візуалізації результатів імуногістохімічної реакції застосовувався універсальний пероксидазний набір UltraVision LP Detection System: HRP Polymer (RTU). Фонове пофарбування тканини забезпечувалося гематоксиліном.

Рівень експресії рецепторів прогестерону, рецепторів естрогену, онкосупресорного протеїну p53 і судинного ендотеліального фактора росту визначався за протоколами, рекомендованими виробником (Thermo Scientific). Для оцінки результатів реакцій використовувалася бальна шкала оцінки, розроблена виробником, а імуногістохімічна реакція на рецептори вважалася позитивною за наявності не менше 3 балів [9]. Процент апоптозу оцінювався за рівнем експресії білка-активатора p53 (CloneY5), у вигляді процента позитивно пофарбованих клітин [10]. Отримані дані оброблялися на комп'ютері з використанням системи статистичного аналізу Statistica V6.0. Залежно від результатів досліджень у подальшому пацієнткам призначалася відповідна лікувальна тактика.

Вік жінок із групи спостереження коливався у межах 20–45 років і в середньому становив  $38,0 \pm 2,3$  року.

Аналіз проведеної роботи показав, що залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію виникла при ановуляторних циклах, як правило, довших за нормальний

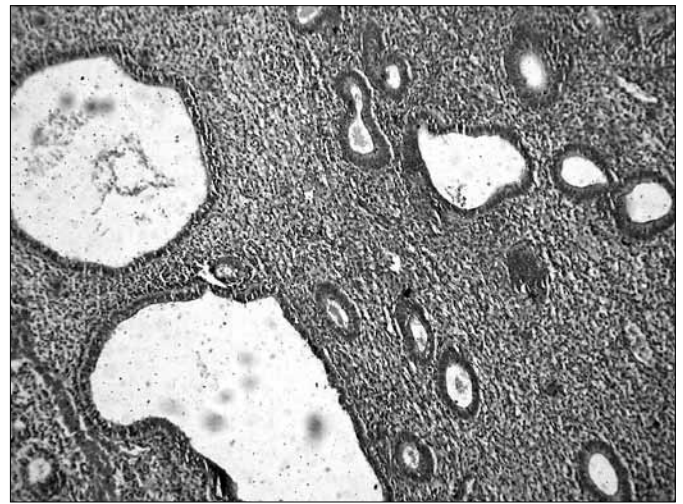


Рис. 1. Залозисто-кістозна гіперплазія. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення Об.×20

менструальний цикл, при тривалій персистенції фолікулів, найчастіше – у жінок 40–50 років, кровотечі передувала аменорея протягом 1,5–2 місяців. Подовжені однофазні ановуляторні цикли виникли внаслідок тривалої підвищеної концентрації естрогенів, що привело до гіперпластичних процесів в ендометрії у вигляді залозистої (комплексної неатипової гіперплазії) або залозисто-кістозної (прості неатипової гіперплазії) гіперплазії ендометрію.

При гістологічному дослідженні не спостерігався розподіл на компактний та спонгіозний шари, залози нерівномірно розподілилися в стромі, для другого варіанту була характерною наявність кістоподібних розширених залоз. При цьому, на відміну від атипової гіперплазії, кількість залоз не збільшилася, але внаслідок проліферації епітелію кожна залозиста трубка подовжилася і набула звивистої форми (рис. 1).

Вивчений у ході роботи вміст рецепторів естрадіолу і прогестерону в клітинах епітелію і стромі при залозисто-кістозній гіперплазії ендометрію при імуногістохімічному дослідженні показав, що вміст рецепторів естрадіолу в клітинах епітелію становив 75,6%, у контрольній групі – 43,3% (рис. 2).

Щодо вмісту в стромі, то отримані результати не виявили достовірних змін у даних групах (30,9% – у групі із залозистою гіперплазією, 29,6% – у контрольній групі). На нашу думку, це пояснюється типом гіперплазії – залозисто-кістозна гіперплазія, як правило, характеризується нерівномірною проліферацією залозистого та стромального компоненту, що обумовлено нерівномірною активізацією рецепторного апарату залоз і стромі (власні дослідження).

Кількість рецепторів прогестерону в клітинах епітелію і стромі при залозисто-кістозній гіперплазії незначно перевищила аналогічні показники контрольної групи (69,3% – у клітинах епітелію, 62,2% – у стро-

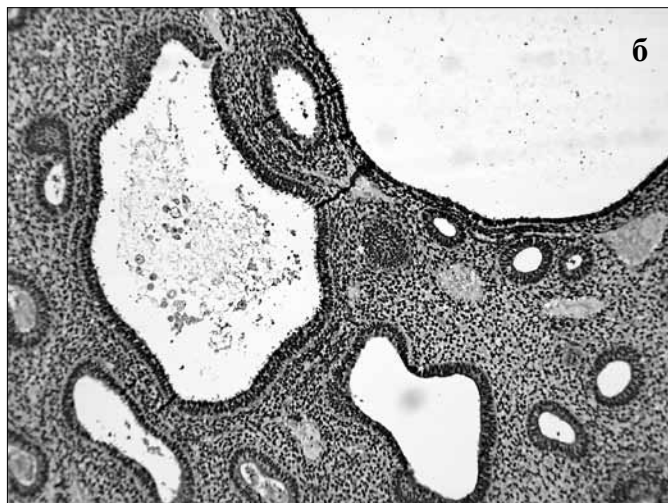
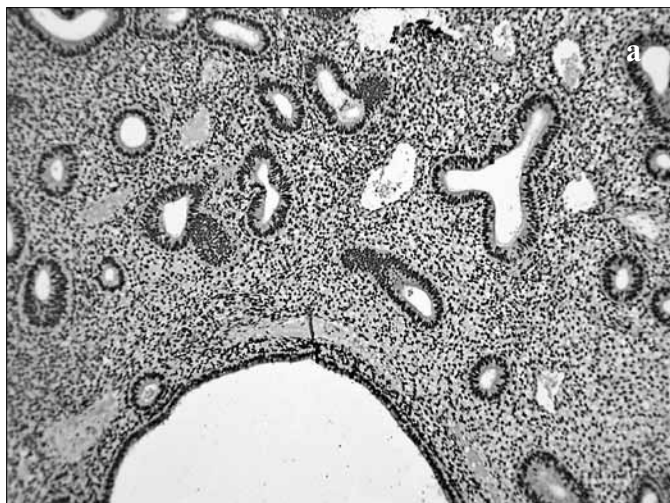


Рис. 2. Експресія рецепторів естрадіолу (а) Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону (б) Progesterone Receptor (SP2) в ендометрії при залозисто-кістозній гіперплазії. Збільшення Об.×20

мі хворих із залозисто-кістозною гіперплазією; у контрольній групі – відповідно 52,4% і 48,5%).

Даний факт підтверджує роль гіперестрогенемії та відносної гіпопрогестеронемії на клітинному рівні у проліферативних станах ендометрію. За результатами наших досліджень, рівень гормонів не завжди визначає ступінь проліферації. Значну роль у патогенезі гіперплазій ендометрію відіграє співвідношення рецепторів до стероїдних гормонів, що і обумовлює чутливість клітин ендометрію.

У подальшому в нашому дослідженні ми приділили увагу поліпам ендометрію. Дотримувалися загальноприйнятої концепції, що поліп ендометрію являє собою локальний з екзофітним ростом утвір, що походить із базального шару ендометрію. У початковій стадії розвитку поліпи мають вигляд невеликих проліфератів, розташованих у базальному відділі ендометрію на межі з міометрієм. Мікроскопічно ці вогнища відрізняються від навколишнього нормального ендометрію невпорядкованим скупченням тубулярних і залозистих структур із низьким однорядним епітелієм індиферентного типу, оточених густою клітинною стромою. У міру росту ділянка базальної залозистої проліферації проникає у верхні шари ендометрію, розсовуючи їх за рахунок експансивного росту, а потім вип'ячується над поверхнею у вигляді екзофітного утвору. У поверхневій частині поліп часто покритий шаром функціонального ендометрію, що бере участь у циклічних змінах, як і сусідній ендометрій, та відторгається в фазі десквамації.

При аналізі імуногістохімічних даних рецепторного статусу в жінок із поліпами ендометрію (рис. 2, 3) ми встановили подібну тенденцію розподілу рецепторів, як і у групі хворих із залозисто-кістозною гіперплазією. Так, за нашими даними, у групі з поліпами ми визначили певні відмінності. Так, кількість рецепторів естрадіолу в стромі значно перевищувала аналогічний показ-

ник у контрольній групі і становила 48,2% та 29,6% відповідно, а вміст рецепторів прогестерону в стромі дорівнював 58,1%, а в епітелії ендометрію – 55,9% відповідно.

З точки зору патогенезу, поліп – це гіперпластичний процес в ендометрії не пухлинного походження у відповідь на подразнення будь-якої етіології (запалення, гормональний дисбаланс тощо). За результатами наших досліджень, важливу роль у розвитку поліпів відіграє дисбаланс рецепторного статусу, насамперед дисбаланс рецепторів естрогену в епітелії та стромі ендометрію.

Патологічна проліферація ендометрію, при якій втрачаються риси, характерні для гормональної гіперплазії, та з'являються структури, властиві злоякісним пухлинним процесам, має назву атипової гіперплазії ендометрію. За ступенем поширеності розрізняють дифузний та вогнищевий варіанти, по співвідношенню проліферації залозистого та стромального компонентів – проста та комплексна форми.

Гістологічно ми спостерігали при атиповій гіперплазії ендометрію залози з численними розгалуженнями та папілярними виступами, що вдаються в просвіт залоз, сильно звивисті, неправильної форми. Місцями залози тісно розташовані одна до одної без стромальних прошарків і відмежовані одна від одної лише вузькою смугою сполучної тканини. Епітеліальні клітини залоз приймають риси, характерні для пухлинних процесів – зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, гіперхроматоз, поліморфізм ядер тощо (рис. 3).

Спостерігалася значна різниця у вмісті рецепторів прогестерону в стромі ендометрію (81,8%), яка характеризувалася різким підвищенням, що, на нашу думку, є прогностичним критерієм для визначення подальшої тактики лікування. Відсоток рецепторів прогестерону в клітинах епітелію становив 44,3%, тоді як у контроль-

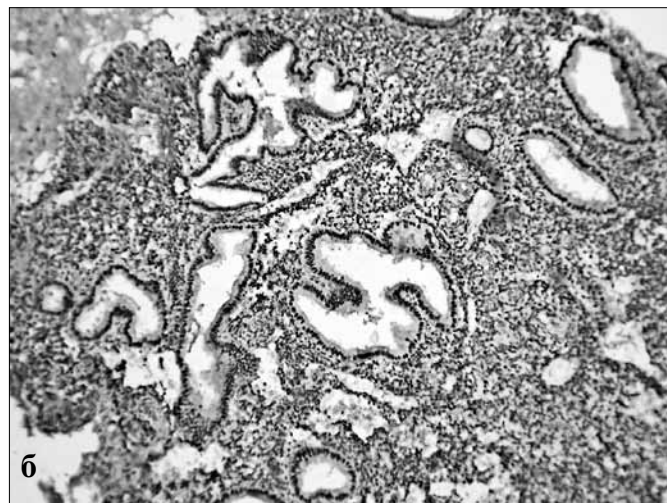
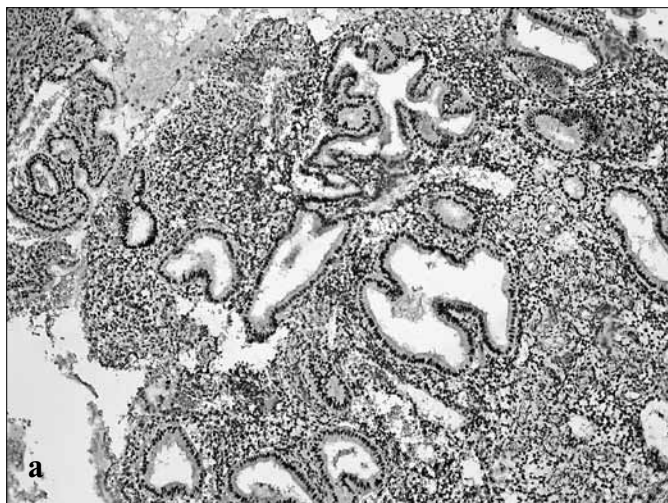


Рис. 3. Експресія рецепторів естрадіолу (а) Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону (б) Progesteron Receptor (SP2) в ендометрії при атипійній залозисто-кістозній гіперплазії. Збільшення Об.×20

ній групі – 52,4%. Підвищення концентрації рецепторів прогестерону у стромі обумовлено, мабуть, відносною гіпопрогестронемією і має компенсаторний антипроліферативний характер.

Але дана тенденція спостерігалася не у всіх спостереженнях. Так, у 18,8% хворих з атиповою гіперплазією визначався низький вміст рецепторів естрогенів і на фоні зниження рецепторів до прогестерону.

З урахуванням антипроліферативної дії прогестерону по відношенню до ендометрію такі показники, ймовірно, слід розцінювати як фазу виснаження компенсаторних процесів, що, на нашу думку, є субклінічною стадією трансформації атипової гіперплазії в карциному ендометрію. Незначне зменшення рівня рецепторів естрогену при трансформації в карциному можна пояснити зникненням біологічної необхідності при пухлинному процесі в зовнішньому підтриманні проліферативної активності через пошкодження генетичного апарату та запуску власної системи неконтрольованого росту в клітинах ендометрію.

А з іншого боку, існує відсоток хворих, лікування яких прогестинами не дає бажаного результату. На нашу думку, саме ця категорія хворих підлягає особливому індивідуальному підходу в лікуванні та спостереженні. Наведений факт підтверджує необхідність визначення стану рецепторних систем у кожному окремому випадку для персоналізації лікувальної тактики.

В основі циклічних перебудов ендометрію лежать молекулярні механізми, які забезпечують морфофункціональні зміни слизової оболонки матки в різні фази менструального циклу [12]. Відомо, що апоптоз є важливим процесом, який підтримує в ендометрії клітинний гомеостаз протягом менструального циклу шляхом елімінації клітин і функціонального шару. При цьому порушення в регуляції апоптотичних процесів в ендометрії і пов'язані з ним патологічні зміни клітин ста-

новлять основу гіперпластичних процесів слизової оболонки матки. Але ще недостатньо вивчені некаспазні шляхи апоптотичної загибелі клітин. Своєю чергою, виявлення даних механізмів дає змогу вивчити патогенез гіперпластичних процесів ендометрію, удосконалити диференційну діагностику та змінити тактику ведення хворих.

Отримані результати власних досліджень свідчать про збільшення апоптотичного індексу при гіперпластичних процесах ендометрію, зокрема, залозисто-кістозній гіперплазії ендометрію та атиповій залозистій гіперплазії ендометрію порівняно з незміненим проліферативним ендометрієм (рис. 4, 5).

Ми дослідили рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (рис. 6) і онкосупресорного протеїну P53. Доведено, що рівень даних показників збіль-

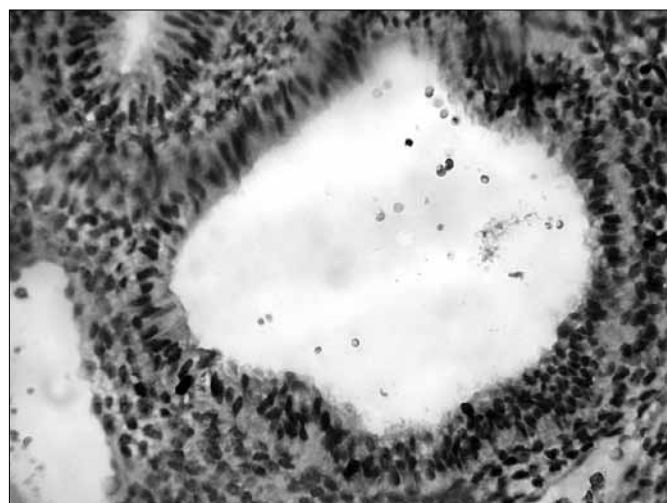


Рис. 4. Експресія маркерів апоптозу в ендометрії при залозисто-кістозній гіперплазії. Імуногістохімічна реакція з антитілами p53 (C1oneY5). Збільшення Об.×40

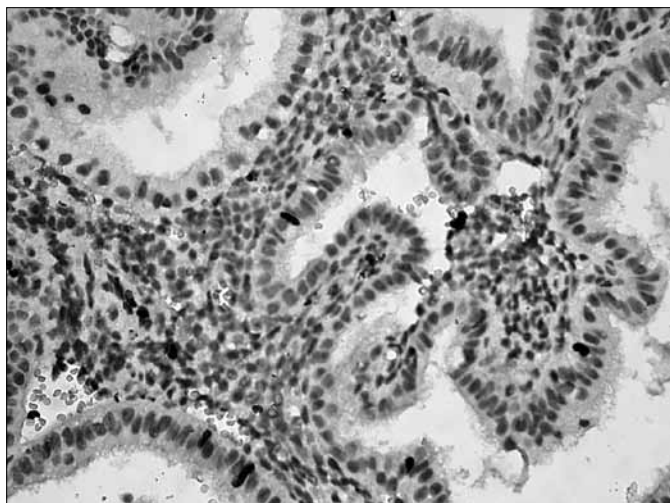


Рис. 5. Експресія маркерів апоптозу в ендометрії при атиповій залозисто-кістозній гіперплазії. Імуногістохімічна реакція з антитілами p53 (CloneP53). Збільшення Об.×40

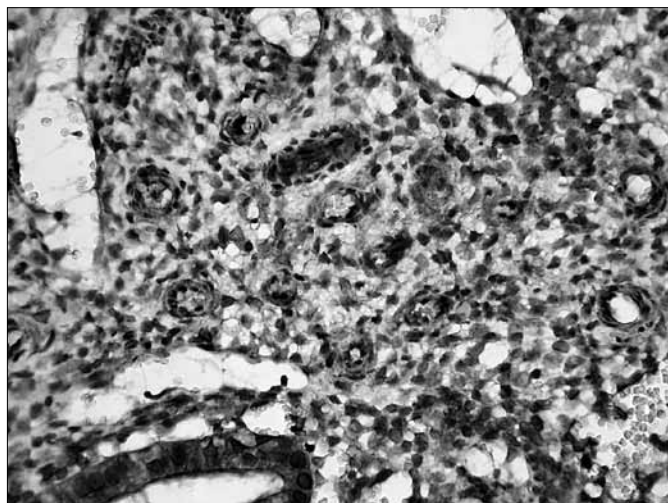


Рис. 6. Експресія рецепторів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Збільшення Об.×40

шився при атиповій гіперплазії ендометрію, що було важливим діагностичним маркером характеру проліферативного процесу і співвідносилось з клінічною картиною, даними інструментального обстеження та патогістологічним дослідженням.

### Висновки

Таким чином, проведений нами аналіз співвідношення рецепторних систем у тканинах ендометрію та стромі хворих з групи спостереження показав:

1. При залозистій гіперплазії ендометрію концентрація рецепторів естрадіолу в клітинах епітелію становила 75,6%, у стромі – 30,9%, тоді як у контрольній групі – відповідно 43,3% і 29,6%, що вказало на різке збільшення (1,8 разу) естрогенових рецепторів в ендометрії. Аналіз розподілу рецепторів прогестерону показав їх незначне збільшення як в ендометрії, так і у стромі (в 1,3 разу).
2. Розподіл рецепторних систем при поліпах ендометрію характеризувався значним збільшенням кількості рецепторів естрадіолу в стромі, значно перевищував аналогічний показник у контрольній групі і становив відповідно 48,2% і 29,6%. Вміст рецепторів прогестерону в стромі дорівнював 58,1%, а в епітелії ендометрію – 55,9%, у контрольній групі – відповідно 48,5% і 52,4%.
3. Від'ємною рецепторною рисою групи хворих з атиповою гіперплазією ендометрію було значна різниця у вмісті рецепторів прогестерону в стромі ендометрію (81,8%), вміст рецепторів естрадіолу в групі хворих з атиповою гіперплазією достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, зокрема, рецептори естрадіолу в клітинах епітелію при атиповій гіперплазії становили 65,2%, у стро-

мі – 42,6% (у контрольній – відповідно 43,3% і 29,6%). Дана рецепторна комбінація, на нашу думку, є як прогностичним критерієм для визначення подальшої тактики лікування, так методом скринінгу онкопатології матки.

4. На підставі проведених імуногістохімічних досліджень із визначенням рівня рецепторів естрогену, прогестерону встановлено, що в канцерогенезі пухлин ендометрію важливу роль відіграє не тільки порушення гормонального статусу (рівень гормонів у крові), але і так званий рецепторний дисбаланс безпосередньо в ендометрії. З морфологічної точки зору, різкі відхилення в рецепторному статусі ендометрію можна трактувати як фактор ризику розвитку мутацій генетичного апарату і, відповідно, розвитку пухлини.
5. Визначення рівнів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та онкосупресорного протешу p53 є важливим діагностичним маркером характеру проліферативного процесу, що дає змогу в поєднанні з іншими предикторами стану ендометрію виявити ранні стадії анапластичних змін у клітинах та визначити індивідуальний лікувальний алгоритм.

### Перспективи подальших досліджень

Щодо подальшої тактики лікування пацієнок із різними типами рецепторного статусу, то збільшення відсотка хворих із зменшенням рецепторів прогестерону та естрогенів при гіперплазіях ендометрію обумовлює факт неефективності застосування гормональної терапії в цієї категорії хворих. А це ще раз вказує на необхідність не тільки гістологічного і гормонального досліджень, але й встановлення взаємовідносин

у рецепторному апараті ендометрію, що дасть змогу проводити патогенетичну терапію. Таким чином, кожний окремий патоморфологічний варіант із визначенням рецепторів та їх співвідношення вказуватиме на подальшу індивідуальну патогенетичну тактику ведення хворої.

## Список літератури

1. Бучинская Л. Г. Морфофункциональные особенности ядер при железистой гиперплазии и раке эндометрия / Л. Г. Бучинская, Л. З. Полищук, К. П. Ганина // Цитология и цитогенетика. – 1992. – № 3. – С. 3–7.
2. Ганина К. П. Цитоморфология и цитогенетика железистой гиперплазии и рака эндометрия / К. П. Ганина, Л. З. Полищук, Л. Г. Бучинская. – К., 1990. – 164 с.
3. *Діагностичний алгоритм внутрішньоматкової патології із застосуванням гістероскопії в жінок репродуктивного віку* / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, Я. М. Виняський, В. М. Гончаренко // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54–56.
4. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумлович, М. А. Геворкян. – М. : МИА, 2001. – 247 с.
5. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ 2004. – 528 с.
6. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрита / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук [и др.]. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
7. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію в жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, Я. М. Виняський, В. М. Гончаренко // Таврический медико-биологический вестник. – Т. 15, № 2, Ч. 2 (58). – С. 20.
8. Татарчук Т. Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии / Т. Ф. Татарчук // Доктор. – 2001. – № 3. – С. 39–43.
9. ER/PR pharm Dx. Targeted Therapies Require Targeted Diagnostics. – Denmark, 2004.
10. Hopwood D. Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium / D. Hopwood, D. A. Levison // J. Patol. – 1976. – Vol. 119. – P. 159–166.
11. p21(WAF1/Cip1) protein expression in normal, hyperplastic and malignant endometrium. Correlation with hormone receptor status, C-ERBB-2 oncoprotein, BCL-2 and other cell cycle related proteins (RB, P53, Ki-67, PCNA) / E. Ioachim, E. Kitsiou, A. Mitselou [et al.] // Experimental Oncology. – 2003. – Vol. 25 (3). – P. 200–205.
12. Stromal-epithelial interactions modulate estrogen responsiveness in normal human endometrium / E. Pierro, F. Minici, O. Alesiani [et al.] // Biol. Reprod. – 2001. – Vol. 64. – P. 831–838.

Дата надходження рукопису до редакції: 02.09.2013 р.

### Диагностическое значение определения экспрессии рецепторов гормонов и маркеров апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия

*В.А. Бенюк, Я.М. Винярский, В.Н. Гончаренко,  
О.В. Каленская, Р.Н. Пономарчук (Киев)*

Установлены особенности рецепторных систем, уровня экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и онкосупрессорного протеина P53. На основе проведенных иммуногистохимических исследований с определением уровня рецепторов эстрогена, прогестерона выявлено, что в канцерогенезе опухолей эндометрия важную роль играет не только нарушение гормонального статуса (уровень гормонов в крови), но и так званый рецепторный дисбаланс непосредственно в эндометрии. С морфологической точки зрения, резкие отклонения в рецепторном статусе эндометрия можно трактовать как фактор риска развития мутации генетического аппарата и, соответственно, развития опухоли. Уровни сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и онкосупрессорного протеина p53 являются важным диагностическим маркером характера пролиферативного процесса, что позволяет, в сочетании с другими предикторами состояния эндометрия, определить ранние стадии анапластических изменений в клетках и индивидуальный лечебный алгоритм.

---

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, рецепторные системы, уровень экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), онкосупрессорный протеин P53.

### Diagnostic value of definition of hormones receptor expression and markers of apoptosis at endometrial hyperplastic processes

*V.O. Benyuk, Ya.M. Vynyarsky, V.M. Goncharenko,  
O.V. Kalenska, R.M. Ponomarchuk (Kyiv)*

The peculiarities of receptor systems, the level of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and oncological-suppressor p53 protein have been established. On the basis of carried out of immunohistochemical studies with definition level of receptors for estrogen, progesterone it is determined that in carcinogenesis of endometrial tumors the important role plays not only infringement of hormonal status (hormones level in blood), but also so-called receptor unbalance directly in the endometrium. From the morphological point of view, sharp deviations in the receptor status of endometrium can be treated as a risk factor of mutations development in genetic device and, accordingly, tumor developments. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and oncological-suppressor p53 protein is an important diagnostic marker of proliferative nature of the process, which allows, in combination with others predictors of endometrial conditions detected early stages of anaplastic changes in cells and determine individual therapeutic algorithm.

---

**Key words:** endometrial hyperplasia, receptor systems, level of vascular endothelial growth factor (VEGF), oncological-suppressor p53 protein.