

progression. Experiments confirm the view that hyperhomocysteinemia is one of the pathogenetic factors of the emergence and progression of NAFLD. Hyperhomocysteinemia induces hypomethylation, protein homocysteinylation and activates oxidative stress. These phenomena are biochemical mechanisms of steatogenous action of hyperhomocysteinemia. Therefore, one of the additional measure of prevention and treatment of hepatic steatosis may be in using of hypohomocysteinemic therapy.

Key words: *nonalcoholic fatty liver disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia.*

Рецензент: *д.мед.н., профессор Луцюк М.Б.*

Стаття надійшла до редакції 15.05.2015 р.

Некрут Дар'я Олександрівна - аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова; +38 068 210-59-31; ilchdaria@gmail.com

Яковлева Ольга Олександрівна - д. мед. н., професор, завідувача кафедрою клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 52-96-79; dr_yakovleva@inbox.ru

© Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В.

УДК: 618.145-007.61-074:575.218

Чумак З.В., Зелинский А.А., Шаповал Н.В.

Одесский национальный медицинский университет (Валиховский пер., 2, г. Одеса, 65000, Украина); Одесский городской центр по проблемам климатектерия (ул. Пионерская, 14, г. Одесса, 65009, Украина)

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО И НЕОПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Резюме. *В статье проведен анализ современных направлений в диагностике пролиферативных состояний эндометрия и оценки перспективы их малигнизации. Сопоставлены литературные данные по маркерам пролиферации, апоптоза, молекулярно генетическим показателям. Установлена целесообразность дифференцированного подхода постановки диагностической точности различных методов и дальнейшая конкретизация их использования в клинической практике.*

Ключевые слова: *гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, пролиферация, апоптоз, теломераза.*

Одной из наиболее распространенных патологий слизистой оболочки тела матки являются диффузные гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ), которые, представляют собой совокупность изменений стромального и железистого компонентов ткани. Интерес исследователей к этой проблеме обусловлен способностью данного патологического процесса как к самостоятельному излечению, так и к малигнизации, в зависимости от степени морфологических изменений [Чернуха, 2009; Думановская, 2015; Doddamani et al., 2014]. Изучение различных этиопатогенетических механизмов предрака и рака эндометрия обусловлено неуклонным ростом этих нозоформ в последние десятилетия. В экономически развитых странах рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующее место в структуре онкогинекологической патологии, уступая лишь раку молочной железы [Чернышова и др., 2010; Фролова, 2010], а в некоторых и опережая [Bednarek et al., 2014; Doddamani et al., 2014].

Цель работы: проанализировать современные методы исследования образцов эндометриальной ткани, изучить целесообразность дифференцированного подхода постановки диагностической точности различных методов и дальнейшая конкретизация их использования в клинической практике.

Важным аспектом в постановке диагноза и терапевтического прогноза имеет точность и информативность патоморфологического исследования. Существует значительная вариабельность изменений эндометриаль-

ной ткани, в связи с чем дифференциальный диагноз может быть достаточно затруднен [Перельмутер, 2008; Метельская, Рогов, 2012].

Современные используемые классификации ГЭ предложенные ISGP, FIGO и ВОЗ делят гиперплазии на простые и сложные с наличием или без атипии [Метельская, Рогов, 2012]. Специалистами European group of experts (1999) и G.Mutter вместе с Endometrial Collaborative Group в 2000 году предложено разделение ГЭ на 2 группы: эндометриальную гиперплазию и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию [Перельмутер, 2008], что позволяет в перспективе оценивать их прогноз, в первом случае - благоприятным, а во втором - как предрак с высоким риском прогрессии до 30% [Чернуха, 2009; Фролова, 2010].

Описаны случаи, когда провести дифференциальную диагностику атипичной железистой гиперплазии от высокодифференцированного РЭ крайне затруднительно [Метельская, Рогов, 2012]. Сложность дифференциальной диагностики увеличивается при анализе препаратов эндометриальной ткани, полученной у женщин в перименопаузальном периоде на фоне кровотечения, когда материал исследования, в известной мере, некротизирован. В таких случаях эпителий желез эндометрия на светооптическом уровне "имитирует" как гиперплазию, так и рак [Метельская, Рогов, 2012; Doddamani et al., 2014].

Дифференциальная диагностика ГЭ основывается не только на морфологических данных, но и использо-

вании различных биохимических, иммуногистохимических, цитологических исследованиях. Поиск новых высоко информативных маркеров ранней диагностики неопластических процессов эндометриальной ткани остается актуальным и может играть существенную практическую роль в формировании как групп риска развития рака эндометрия, так и определения перспективы терапевтического или хирургического метода лечения.

Современными иммуногистохимическими, иммуноцитохимическими методами, гибридизацией *in situ*, ПЦР, лазерной микродиссекцией, микрочиповыми технологиями и т.д. исследуются белки, регулирующие апоптоз и митотическую активность, гены-супрессоры и промоторы опухолей, факторы роста и их рецепторы, интерлейкины, цитокины и другие регуляторные системы на клеточном уровне [Чернуха, 2009; Боженко и др., 2012; Чернуха и др., 2013; Думановская, 2015; Laas et al., 2014, Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015]. При малигнизации клеточное деление преобладает над элиминацией, либо за счет активации процессов пролиферации, либо угнетения процессов запрограммированной клеточной гибели или при их сочетанных нарушениях, образующих клон клеток способных в дальнейшем проявлять автономность и иммортализацию [Давыдов, Ганцев, 2010]. В проявлении этого процесса могут иметь значение как состояния гормонального гомеостаза в целом, так и состояние местных изменений клеточного метаболизма на тканевом уровне [Фролова, 2010; Laas et al., 2014].

Половые стероиды и их рецепторы

Роли несбалансированной эстрогенной стимуляции в развитии ГЭ отдают предпочтение очень многие исследователи, учитывая, что их избыточная стимуляция может сопровождаться повышением митотической активности клеток, приводящей к пролиферативной активности [Думановская, 2015]. Я.В.Бохман с соавторами (1989), Emons and Neul [Боженко и др., 2012] предположили существование двух независимых клинически патогенетических варианта канцерогенеза в эндометрии: I (гормонозависимый) характеризуется гиперэстрогенией и обменно-эндокринными нарушениями, возникает в результате трансформации ГЭ, встречающийся у 60-70% больных с атипической гиперплазией и РЭ и экспрессирующие эстрогеновые и прогестероновые рецепторы [Jadoul, Donnez, 2013]; II (автономный, гормоннезависимый) не связан с эстрогенным воздействием, наблюдается в 30-40% случаев и связанный с развитием наиболее агрессивных опухолей на фоне атрофических изменений в эндометрии и яичниках [Фролова, 2010; Боженко и др., 2012]. В этом варианте функционирующие рецепторы эстрогенов и прогестерона не экспрессируются [Mafra et al., 2014]. Патогенез II варианта остается малоизученным, он развивается в постменопаузальном периоде и чем старше пациентка, тем хуже прогноз [Фролова, 2010]. Кор-

релятивная взаимосвязь между выраженностью пролиферативной активности эндометриальной ткани и уровнем эстрогенов в плазме крови имеет место лишь на определенном этапе [Думановская, 2015].

На основании результатов исследований были предложены варианты гормонального лечения, базирующиеся на наличии эстрогеновых, прогестероновых и ГнРГ-рецепторов: прогестагены, антиэстрогены, агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы [Думановская, 2015; Jadoul, Donnez, 2003].

Результаты исследований Kistner продемонстрировали способность прогестиннов вызывать регресс ГЭ [Jadoul, Donnez, 2003]. При эффективности терапии в строге эндометрия развивается выраженная псевдодецидуальная реакция, снижается митотическая активность клеток, исследователи связывают такие изменения с антиэстрогеновым влиянием гестагенов, которые снижают количество и активность эстрогеновых рецепторов, ускоряют их катаболизм и повышают уровень клеточной эстроген-дегидрогеназы, но молекулярные механизмы данных изменений до конца не известны [Перельмутер, 2008; Чердынцева, Жордания, 2015]. Gal с соавторами предоставили результаты лечения гестагенами женщин в постменопаузальном периоде с ГЭ, которым было противопоказано оперативное лечение. Пациенток отсутствием терапевтического эффекта они отнесли в группу риска развития РЭ. Авторы считают, что степень ответа на консервативную терапию зависит от присутствия атипии клеток [Чернышова и др., 2010].

В некоторых исследованиях приведены данные использования прогестиннов как паллиативной терапии при аденокарциноме эндометрия с клинической эффективностью до 20-40% [Jadoul, Donnez, 2003]. В этом направлении на результаты лечения могут оказывать влияние наличие рецепторов прогестерона [Чернуха и др., 2013; Думановская, 2015].

Randale and Kurman показали, что лечебный эффект от терапии прогестинами составил 83-94% для атипической комплексной ГЭ и 57-75% - для высокодифференцированной аденокарциномы [Чернуха, 2009; Чернышова и др., 2010; Думановская, 2015]. В последние десятилетия проведены исследования, демонстрирующие возможность данного вида терапии при лечении некоторых форм РЭ у женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию [Jadoul, Donnez, 2003]. Исследования по консервативной терапии аденокарциномы у нерожавших женщин и последующей беременности демонстрируют возможность ее использования с последующим тщательным контролем, поскольку существует риск рецидива и гистерэктомии после родов [Jadoul, Donnez, 2003; Bednarek et al., 2014].

Исследованиями показано наличие рецепторов к ГнРГ в 80% РЭ [Чернуха, 2009; Думановская, 2015; Bednarek et al., 2014]. При этом получен значительный антипролиферативный эффект при лечении комплек-

сней ГЭ агоністами ГнРГ, што пазволило рэкамендаваць даний від тэрапіі, як альтэрнатывны спосаб кансерватывнага лечэння, в тое жэ час не было палучана адекватнага рэзультата пры лечэнні простага ГЭ [Чэрнуха і др., 2013; Shang et al., 2015].

Маркеры праліферацыі і апоптоза. Праліферацыя і апоптоз - звязаныя працэсы, знаходзяцца пад кантролем стымулюючых ці інгібіруючых фактараў [Давыдов, Ганцев, 2010; Чэрнуха і др., 2013].

Адным з найбольш вывучаных і перспектывных маркераў праліфератывнай актывнасці, з'яўляецца ўзровень экспрэсіі ядзернага бялка Ki-67 [Abike et al., 2011; Shevra et al., 2015]. Гэты пратэін не ўдзельнічае ў рэпарацыі ДНК, яго экспрэсія дае магчымасць ідэнтыфікаваць клеткі, знаходзячыся ў ўсіх фазах клеточнага цыкла, акрамя фазы спакою, што і пазваляе існаваць яго, як маркер праліферацыі для ацэнкі тэмпаў росту, онкалагічнасці сутнасці і агрэсіўнасці апухоляў [Чэрнушоў і др., 2010].

У работах С.Р.Шевра з сааўтарамі [2015] была выяўлена звязанасць экспрэсіі Ki-67 з зместам эстрагенавых рэцэптараў у нармальнай функцыюючай эндометрыі. Устаноўлена таксама адваротна прапарцыянальная звязанасць паміж узроўнем Ki-67 і наяўнасцю рэцэптараў к палавым стэроідам [Фролова, 2010]. Найбольш высокая выражанасць праліфератывнага працэса, па ўзроўню экспрэсіі пратэіна Ki-67, выяўлена ў праліфератывнай эндометрыі ў параўнанні з неатыпічнай і атыпічнай ГЭ [Чэрнушоў і др., 2010]. Аналагічныя данныя былі атрыманы ў даследаваннях іншых аўтараў, якія выявілі больш высокую экспрэсію пратэіна пры адэнкарцынаме, чым пры атыпічнай ГЭ [Abike et al., 2011]. Фізіялагічная роля Ki-67 ў жыцці клеткі на сённяшні момант не з'яўлена [Laas et al., 2014; Shevra et al., 2015].

Па меру А.Л.Чэрнушоў і сааўтараў [2010] індэкс праліфератывнай актывнасці з'яўляецца прагностычным прызнакам, вызначаючым выжываемасць і верагоднасць узнікнення рэцыдыва пры неопластычных працэсах.

Апоптоз, як генетычна рэгулюемая смерць клеткі, пасрэдам якой элімінаруюцца нежелатэльныя ці дэфектныя клеткі - пры невосстанавімым паврэджэнні ДНК [Давыдов, Ганцев, 2010]. Некаторая актывацыя апоптоза суправаджае митотычную актывнасць клетак, узнікаючую ў выніку дзеяння митогена. Далейшая судыба дачэрніх клетак залежыць ад актыватараў ці інгібітараў апоптоза [Перельмуцер, 2008].

Поліфункцыянальны бялок p53 - прадукт онка-супрэсара гена P53, прадстаўляе сабой ядзерны транскрыптарны фактар, адной з функцыяў якога з'яўляецца блакіраванне митотычнага цыкла клеткі і індукцыя апоптоза. Утрата клеткай p53 вядзе да павышанай скорасці росту апухолі [Laas et al., 2014; Tzortzatos et al., 2015]. У выніку мутацыі гена P53

з'яўляецца мутантны тып mt p53, доўгажывучы пратэін, які ўжо не выконвае сваёй функцыі, што прыводзіць да парушэння механізмаў рэгуляцыі клеточнага цыкла і не рэалізуе апоптоз [Чэрнушоў і др., 2010], што можа як ініцыяваць канцэрагенез, так і забяспечваць агрэсіўныя ўласцівасці апухолі ў выніку яго росту [Чэрнуха і др., 2013].

Працэсам, якія актывуюць апоптоз, супрацьстаяць інгібітары, да якіх адносіцца пратэін bcl-2, прадукт аналагічнага гена Bcl-2 [Чэрнуха, 2009; Чэрнуха і др., 2013]. Устаноўлена, што бялок p53 зніжае актывнасць bcl-2, што, верагодна, спрыяе запуску працэсаў апоптоза ў паврэджаных клетках [Чэрнуха і др., 2013; Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015]. Нізкая ступень злокачэснасці, указваючая на блізкавыпадны прагноз, характэрна для экспрэсіі bcl-2, што карреліруе з наяўнасцю рэцэптараў к палавым стэроідам [Чэрнушоў і др., 2010]. У эндометрыі ў фазу праліферацыі і ў неатыпічнай гіперплазіраваным выяўлена высокая ступень экспрэсіі пратэіна bcl-2, сутэснае зніжэнне устаноўлена пры адэнкарцынаме і атыпічнай ГЭ [Чэрнуха, 2009; Чэрнушоў і др., 2010; Shevra et al., 2015]. Чэрнушоў А.Л. з сааўтарамі ў 2004 годзе атрымалі слаба пазітывную і перыядычна імунанегатывную экспрэсію bcl-2 пры атыпічнай гіперплазіі эндометрыя, пры адэнкарцынаме - слабую і, ў асноўным, ў высокадэфэрэнцыраваных апухолях.

Гены. Данныя ў наслэдаважнай прадрапазіраванасці рака эндометрыя, дастатчна мозаічны. S.V.Gruber і W.D.Thompson ў 1996 годзе вызначылі ў 5% выпадкаў РЭ сямейную наслэдаважнасць [Фролова, 2010]. Аналагічная прадрапазіраванасць выяўлена пры мутацыі генаў MSH2 і MSH6 (сіндром Лінча), які выяўлены, ў асноўным, пры раку толстай кішкі, а другім па частаце сустрачаема, пры даных змяненнях, устаноўлены рак эндометрыя [Su Jin Han, Min Kyu Kim, 2015].

У работах Upson K. (2012) удзелена ўвага зніжэнню экспрэсіі PTEN, мутацыі гена MSH1, зніжэнню апоптотычнага індэкса BCL-2/BAX. Вызначана верагодная роля змянення экспрэсіі BCL2, BAG1, BIRC5, BAX, NDRG1, PTEN [Чэрнуха і др., 2013; Tzortzatos et al., 2015]. Устаноўлена, што поліморфізм генаў CYP1A1, CYP1A2, SULT1A1 можа з'яўляцца фактарам рыска развіцця РЭ [Abike et al., 2011; Bednarek et al., 2014].

У выніку апошняга дзесяцігоддзя вядуцца даследаванні па вывучэнню генетычнага дуалізма пры РЭ I і II тыпаў. Выяўлена, што для апухолі I тыпа характэрны змяненні экспрэсіі PTEN ў 83% РЭ, губляе яго актывнасці апісана пры прадракавых захворваннях [Думановская, 2015; Tzortzatos et al., 2015]. У 20-45% выпадкаў апісаны парушэнні MSI [Боженко і др., 2012; Laas et al., 2014], мутацыі KRAS, PT53, CDH1, PIK3CA, KRAS былі адзначаныя як характэрныя змяненні [Чэрнуха, 2009]. Deng L. з сааўтарамі адзначылі змяненне экспрэсіі

рессии EIG121, в 3,8 раз его повышение при малигнизации ГПЭ в РЭ I типа, но в дальнейшем при прогрессировании экспрессия снижалась. При исследовании 28869 генов при аденокарциноме I типа и неизменном эндометрии F.S.Saghiri с соавторами были установлены изменения экспрессии 621 гена. Для развития РЭ II типа характерны изменения экспрессии многих генов, в частности, установлены мутации TP53, CDH1, HER2/neu, p16, E-кардегина [Чернуха, 2009; Боженко и др., 2012].

Теломераза. Одной из неотъемлемых черт опухолевого процесса является неограниченный репликативный потенциал клеток (преодоление "лимита Хейфлика"), который сопряжен с экспрессией теломеразы, фермента, достраивающего утраченные, в ходе репликации, теломерные повторы [Давыдов, Ганцев, 2010].

Большинство соматических клеток не экспрессируют теломеразу, теломеразная активность присутствует в эмбриональных, стволовых клетках, лимфоцитах, семенниках, сосудистых эндотелиальных клетках, волосяных фолликулах. В эндометриальной ткани активность теломеразы возрастает в пролиферативную фазу и снижается в секреторную, но в любом случае она значительно ниже, чем при опухолевом процессе [Адамян и др., 2009].

Выявлено повышение экспрессии гена hTERT при РЭ, отсутствие изменений при простой и атипической ГЭ [Адамян и др., 2007; Mafra et al., 2014; Mafa et al., 2014]. Аналогичные результаты были получены при изучении теломеразной активности при аденокарциноме, пролиферативном, секреторном и атрофическом эндометрии. Отмечено незначительная теломеразная активность в фазу пролиферации и ее возрастание при эндометриоидной карциноме [Lehner et al., 2002].

При малигнизации в 85% образцов тканей, оцененных гистологически, как раковые, наблюдается реактивация теломеразы [Адамян и др., 2009], высокие уровни экспрессии теломеразы свойственны имморталильным клеткам. Имеются данные, указывающие на наличие дополнительных механизмов, ограничивающих пролиферативный период жизни определенных типов кле-

ток, не связанных с теломерами [Адамян и др., 2007; Давыдов, Ганцев, 2010]. Целесообразность измерения экспрессии теломеразы рекомендуется при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований матки, а также раннего выявления малигнизации [Адамян и др., 2009].

В последнее время широко изучается и обсуждается возможность использования подавления теломеразной активности при терапии опухолей. Установлено, что стабилизация теломер является важной ступенью в развитии опухолей, что позволяет считать теломеразу, как мишень при противоопухолевой терапии, поскольку в большинстве соматических клеток нет необходимости в теломеразной активности [Давыдов, Ганцев, 2010; Lehner et al., 2002; Mafra et al., 2014].

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Методы исследования образцов эндометриальной ткани используемые, в последнее время, в современной практической и научной практике имеют определенные преимущества перед традиционными методами.

2. Методы исследования образцов эндометриальной ткани используемые, в последнее время, в современной практической и научной практике имеют определенные преимущества перед традиционными методами.

3. Вышеизложенное подтверждает актуальность данной проблемы и убеждает в целесообразности проведения сравнительных исследований по диагностической точности различных методов, целью которых является конкретизация их использования в клинической практике на основе доказательной медицины.

Перспективы дальнейших разработок позволят выявить новые ранние предикторы гиперпластических изменений в эндометриальной ткани, а также их место в модели неоплазии пролиферативного эндометрия, что даст возможность определения прогноза эффективности терапевтического воздействия или хирургического метода лечения.

Список литературы

- Адамян Л.В. Ген каталитической субъединицы теломеразы (hTERT) и сочетанные заболевания матки / Л.В.Адамян, Х.З.Гусаева, И.А.Марченко // Вестник ВолГМУ.- 2009.- №1 (29).- С.84-95.
- Давыдов М.И. Онкология: учебник / М.И.Давыдов, Ш.Х.Ганцев.- 2010.- 920с.
- Думановская М.Р. Клиническое значение экспрессии молекулярно генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии: автореф. дис. ... к. мед.н. /М.Р.Думановская.- М., 2015.- 13с.
- Изучение экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы (hTERT) при сочетанных доброкачественных заболеваниях эндо- и миометрия (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / Л.В.Адамян, Х.З.Гусаева, И.А.Марченко [и др.] // Пробл. репродукции.- 2007.- №3.- С.6-10.
- Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия /А.Л.-Чернышова, Л.А.Коломиец, Н.В.Бочкарева [и др.] // Сибирский онкол. журнал.- 2010.- №1 (37).- С.79-84.
- Метельская М.А. Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативного, диспластического эндометрия и аденокарцинома как проблемное поле диагностики /М.А.Метельская, Ю.И.Рогов // Вопр. организации и информатизации здравоохранения.- №3.- 2012.- С.75-81.
- Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии /В.М.Перельмутер // Сибирский онкол. журнал.- 2008.- №5 (29).- С.5-10.
- Профиль экспрессии генов как фактор прогноза при пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы // В.К.Боженко,

- Н.В.Харченко, Г.М.Запиров [и др.] //Вестник Росс. научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.- 2012.- Т2, №12.- С.34-38.
- Фролова И.И. Факторы риска рака эндометрия /И.И.Фролова //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.- 2010.- Т9, №1.- С57-66.
- Чердынцова Н.В. Иммунологические параллели при беременности и злокачественных новообразованиях / Н.В.Чердынцова, К.И.Жордания // Жіночий лікар.- 2015.- №1 (57).- С.30-35.
- Чернуха Г.Е. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы / Г.Е.Чернуха //Акушерство и гинекол.- 2009.- №4.- С.11-15.
- Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриальной аденокарциноме /Г.Е.Чернуха, М.Р.Думановская, О.В.Бурменская [и др.] //Акушерство и гинекол.- 2013.- №1.- С.24-27.
- Aberrant Telomerase Expression in the Endometrium of Infertile Women with Deep Endometriosis /F.A.Mafra, D.M.Christofolini, V.Cavalcanti [et al.] //Archives of Medical Research.- 2014.- Vol.45.- P.31-35.
- Aberrant Telomerase Expression in the Endometrium of Infertile Women with Deep Endometriosis /A.Mafa, M.Christofolini, V.Cavalcanti [et al.] // Archives of Medical Research.- 2014.- Vol.45.- P.31-35.
- Clinicopathological Correlation of Endometrium in Abnormal Uterine Bleeding /U.G.Doddamani, G.B. Doddamani, G.Katageri //Sch. J. App. Med. Sci.- 2014.- Vol.2 (1A). P.46-49.
- Evolution of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma /M.Bednarek, M.Constantinou, L.Koprzyfiskil [et al.] //Gynecol. Pol.- 2014.- Vol.85(11).- P.828-832.
- Jadoul P. Консервативное лечение может быть предпочтительным для молодых женщин с атипической гиперплазией эндометрия или аденокарциномой /P.Jadoul, J.Donnez //Fertility and Sterility.- 2003.- Vol.80, №6.- P.1315-1322.
- Overexpression of ANCCA/ATAD2 in endometrial carcinoma and its correlation with tumor progression and poor prognosis /P.Shang, F.Meng, Y.Liu [et al.] //Tumor Biol.- 2015.- №12.- P.25-29.
- PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasia's and evaluation of the potential of malignancy /F.Abike, O.L.Tapisiz, S.Zergeroglu [et al.] //Eur. J. Gynaecol. Oncol.- 2011.- Vol.32(1).- P.77-80.
- Quantitative Analysis of Telomerase hTERT mRNA and Telomerase Activity in Endometrioid Adenocarcinoma and in Normal Endometrium /R.Lehner, T.Enomoto, J.A. McGregor [et al.] // Gynecologic Oncology.- 2002.- Vol.84.- P.120-125.
- Rahaba Mojakgomo, Zukile Mbita, Zodwa Dlamini. Linking the ceramide synthases (CerSs) 4 and 5 with apoptosis, endometrial end colon cancers// Exp. Mol. Pathol.- 2015.- Mar.- 13.- 123-31.
- Screening for germline phosphatase and tensin homolog-mutation in suspected Cowden syndrome and Cowden syndrome-like families among uterine cancer patients /G.Tzortzatos, Ch.Aravidis, A.Lindblom //Oncol. Lett.- 2015.- Vol.9(4).- P.1782-1786.
- Shevra C.R. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium /C.R.Shevra, A.Ghosh, M.Kumar //J. of Postgraduate Med.- 2015.- Vol.61, №1.- P.15-20.
- Su Jin Han. Clinical significance of mismatch repair genes immunohistochemical expression of complex endometria hyperplasia //Su Jin Han, Min Kyu Kim //Obstetrics & Gynecol.- 2015.- Vol.58, №2.- P.123-130.
- Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia /E.Laas, M.Ballester, A.Cortez [et al.] //Gynecol. Endocrinol.- 2014.- №12.- P.1-4.

Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М.В.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ ГІПЕРПЛАЗОВАНОГО ТА НЕОПЛАЗОВАНОГО ЕНДОМЕТРІУ

Резюме. В статті проведено аналіз сучасних напрямків в діагностиці проліферативних станів ендометрію та оцінки перспективи їх малігнізації. Порівнянні дані літератури по маркерам проліферації, апоптозу, молекулярно генетичним показникам. Встановлено доцільність диференційованого підходу постановки діагностичної точності різних методів та подальша конкретизація їх використання в клінічній практиці.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, рак ендометрію, проліферація, апоптоз, теломераза.

Chumak Z.V., Zelinsky O.O., Shapoval M.V.

IMMUNE HISTOCHEMICAL AND MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF HYPERPLASTIC AND NEOPLASTIC ENDOMETRIUM

Summary. The article analyzes the modern trends in the endometrial proliferative processes diagnosis and their malignancy prospective assessment. The published data of proliferation, apoptosis, molecular genetic indicators markers are compared. The expediency of the differentiated approach of different methods diagnostic point setting and further specification of their use in clinical practice is established.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, proliferation, apoptosis, telomerase.

Рецензент: д.мед.н., професор Ермоленко Т.О.

Стаття надійшла до редакції 9.06.2015 р.

Чумак Зинаида Васильевна - к.мед.н., врач "Городского Центра по проблемам климактерия" г.Одесса; +38 067 116-73-59; chumak-doc@rambler.ru

Зелінський Александр Алексеевич - д.мед.н., профессор, зав. кафедры акушерства и гинекологии №2 ОНМедУ; +38 0482 68-04-86

Шаповал Николай Витальевич - д.мед.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2 ОНМедУ; +38 0482 68-04-86