

В. О. Туманський, М. М. Баударбекова, О. В. Чепець

Особливості процесів проліферації та апоптозу в неінвазивній аденокарциномі ендометрію та аденокарциномі з інвазією в міометрій

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: карцинома ендометрію, інвазивність новоутворення, клітинна проліферація, апоптоз.

Нині потребує розробки імуногістохімічна ідентифікація в пухлині прогностичних маркерів, що забезпечують здатність її клітин до інвазивного росту та метастазування, а отже дають змогу оцінити індивідуальний перебіг аденокарциноми матки у кожної хворої. Мета роботи полягала в імуногістохімічному вивченні проліферативної та апоптотичної активності клітин інвазивної аденокарциноми ендометрію та аденокарциноми без інвазії. В гістологічних препаратах з операційного матеріалу ендометрію 104 жінок, які хворі на аденокарциному ендометрію без інвазії та інвазивну аденокарциному, крім фарбування гематоксиліном та еозином здійснили імуногістохімічні дослідження маркерів Ki-67, p53, p21, bcl-2, caspasa-3. Аденокарциному ендометрію характеризують високий рівень експресії маркера проліферації Ki-67. Інвазивна аденокарцинома ендометрію відрізняється від аденокарциноми без інвазії в міометрії вищим рівнем ядерної експресії Ki-67, вищим рівнем p53 і цитоплазматичної експресії каспази-3 атипичним епітелієм залоз і майже вдвічі нижчим рівнем експресії bcl-2 при однаково високому рівні експресії p21^{WAF1}.

Особенности процессов пролиферации и апоптоза в неинвазивной аденокарциноме эндометрия и аденокарциноме с инвазией в миометрий

В. А. Туманский, М. М. Баударбекова, А. В. Чепець

Сегодня требует разработки иммуногистохимическая идентификация в опухоли прогностических маркеров, обеспечивающих способность ее клеток к инвазивному росту и метастазированию, а значит дают возможность оценить индивидуальное течение аденокарциномы матки у каждой больной. Цель работы – иммуногистохимическое изучение пролиферативной и апоптотической активности в клетках инвазивной аденокарциномы эндометрия и аденокарциномы без инвазии. В гистологических препаратах операционного материала 104 женщин, больных аденокарциномой эндометрия без инвазии и инвазивной аденокарциномой, кроме окраски гематоксилином и еозином использовали иммуногистохимическое исследование маркеров Ki-67, p53, p21, bcl-2, caspasa-3. Аденокарцинома эндометрия характеризуется высоким уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67. Инвазивная аденокарцинома эндометрия отличается от аденокарциномы без инвазии в миометрий достоверно более высоким уровнем ядерной экспрессии Ki-67, p53 и цитоплазматической экспрессии каспазы-3 атипичным эпителием желез и более низким уровнем экспрессии bcl-2 при одинаково высоком уровне экспрессии p21^{WAF1}.

Ключевые слова: карцинома эндометрия, инвазивность новообразования, клеточная пролиферация, апоптоз.**Патология.** – 2014. – №1 (30). – С. 63–67

Specific features of proliferation and apoptosis in non-invasive adenocarcinoma of endometrium and adenocarcinoma with invasion into myometrium

V. O. Tumanskiy, M. M. Baudarbekova, O. V. Chepets

Aims. The purpose of the investigation was the immunohistochemical study of proliferative and apoptotic activity in the cells of non-invasive adenocarcinoma of endometrium and adenocarcinoma with invasion into myometrium.

Methods and results. Immunohistochemical study of Ki-67, p53, p21, bcl-2, caspasa-3 expression was provided in histological specimens of operative material of 104 women with non-invasive adenocarcinoma of endometrium and invasive adenocarcinoma with invasion into myometrium.

Conclusion. The preponderance of the Ki-67, p53 and caspasa-3 and lower level of bcl-2 expression was found in the cases of invasive adenocarcinoma. The expression of p21^{WAF1} was high in the adenocarcinoma of endometrium without invasion into myometrium and adenocarcinoma with invasion into myometrium.

Key words: carcinoma of endometrium, neoplasm invasiveness, cell proliferation, apoptosis.**Pathologia.** 2014; №1 (30): 63–67

Аденокарцинома ендометрію (АЕ) є найпоширенішою онкогінекологічною патологією, при якій внаслідок пізньої діагностики та непередбачуваного перебігу злоякісної пухлини п'ятирічної виживаності вдається досягти лише у 67,7% хворих, а 22,4% жінок гинуть від прогресування пухлинного процесу [1]. У зв'язку з цим актуальним залишається пошук альтернативних методів раннього індивідуального прогнозування перебігу АЕ. Новітнім, але недостатньо розвиненим напрямом є імуногістохімічна ідентифікація в пухлині прогностичних маркерів, що забезпечують здатність її клітин до інвазивного росту та до метастазування, а отже

дають змогу оцінити індивідуальний перебіг аденокарциноми матки у кожної хворої [1].

Протягом численних досліджень [1,2] встановили незалежну прогностичну роль рівнів окремих регуляторних і функціональних протеїнів (Ki-67, bcl-2, каспази-3, p53 та p21^{WAF1}), котрі беруть участь у процесах проліферації та апоптозу пухлинних клітин. Але особливості експресії цих маркерів в інвазивних і неінвазивних аденокарциномах ендометрію вивчено не повністю, подальшого вивчення потребують імуногістохімічні особливості зони інвазії аденокарциноми в міометрії у порівнянні з основним масивом клітин злоякісної пухлини.

Мета роботи

Імуногістохімічне визначення проліферативної та апоптотичної активності клітин неінвазивної та інвазивної аденокарциноми ендометрію з акцентом на зону інвазії аденокарциноми в міометрій.

Матеріали і методи дослідження

Мікроскопічні та імуногістохімічні характеристики аденокарциноми ендометрію визначили в біопсіях та операційному матеріалі у 104 осіб віком від 45 до 64 років, які хворі на АЕ: у 30 пацієнток із неінвазивною АЕ й у 74 жінок, які хворі на АЕ з інвазією в міометрій із рТ1-3 стадією поширення первинної пухлини.

Група умовного контролю – 20 жінок перименопаузального віку без клініко-лабораторних ознак гіперплазії ендометрію, у яких на підставі клінічних та морфологічних даних діагностували ендометрій фази проліферації або секреції (по 10 осіб відповідно).

З вилученої матки хворих на неінвазивну аденокарциному ендометрію вирізали шматочки з основного масиву пухлини, а у хворих на інвазивну аденокарциному ендометрію – шматочки з основного масиву пухлини та із зони її інвазії в міометрій. Для патоморфологічного й імуногістохімічного дослідження шматочки ендометрію фіксували в забуференому 10% формаліні і заливали в парафін. На прецезійному ротаційному мікромомі HM 3600 (фірми «MICROM Laborgerate GmbH», Німеччина) виготовляли серійні зрізи завтовшки 4 μ m, які розміщали на звичайні предметні скельця для стандартного патогістологічного фарбування або на адгезивні предметні скельця «SUPER FROST PLUS» (фірми «DAKO», Данія) для імуногістохімічних (ІГХ) досліджень.

ІГХ дослідження з використанням моноклональних антитіл виконували в парафінових зрізах тканини ендометрію за стандартизованими протоколами. Після депарафінізації і регідратації зрізів проводили температурне демаскування антигенів (шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному (рН=6,0) або в Трис-ЕДТА буфері з рН=9,0) та пригнічували активність ендогенної пероксидази 3% розчином перекису водню. Після нанесення блокуючої сироватки й інкубації з первинними антитілами здійснювали візуалізацію відповідних антигенів системами візуалізації DAKO EnVision+ System з діамінобензидином або LSAB2 System («DAKO», Данія) або Ultravision LP Detection System («Thermo Fisher Scientific Inc», США). Проліферативну активність клітин ендометрію визначали з використанням моноклональних антитіл проти ядерних антигенів Ki-67 *Mo a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1* («DAKO», Данія). Імуногістохімічне визначення експресії про- та антиапоптотичних білків виконали з використанням моноклональних антитіл проти ядерного антигену пухлинно-супресорного гена p53 *Mo a-Hu p53 Protein, Clone DO-7* і моноклональних антитіл проти анти-апоптотичного білка bcl-2 *Mo a-Hu Bcl-2 Oncoprotein Clone 124* («DAKO», Данія). Рівень експресії інгібітора циклін-залежних кіназ p21 визначали із застосуванням маркера *p21 WAF 1 Antibody 3. Clone DCS 60.2* («Thermo Fisher Scientific Inc», США). Рівень

апоптозу у клітинах ендометрію імуногістохімічно визначали використовуючи моноклональні антитіла до каспази-3 *Mo a-Hu Caspase Ab-3, Clone 3CSP03* («Thermo Fisher Scientific Inc», США).

Результати кожної ІГХ реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин у стандартизованому полі зору мікроскопа AxioPlan 2 («Carl Zeiss», Німеччина) при збільшенні $\times 200$; у кожному випадку аналізували 200 клітин у 5 полях зору.

Проліферативну активність клітин ендометрію визначали за ядерною експресією Ki-67 у балах (Risberg B. et al., 2002): 0 балів = 0–5% клітин з імунопозитивними ядрами, 1 бал = 6–25%, 2 бали = 26–50%, 3 бали = 51–75%, 4 бали = 76–100% клітин з імунопозитивними ядрами. При визначенні рівня експресії маркера Ki-67 0 і 1 бал оцінювали як низький рівень експресії, 2 і 3 бали як помірний, а 4 бали як високий рівень експресії [3].

Рівень цитоплазматичної експресії маркерів bcl-2 і каспази-3 розцінювали як слабкий при наявності 0–33% імунопозитивних клітин ендометрію, як помірний – при 34–66%, як виразний – при 67–100% імунопозитивних клітин (Joachim E. et al., 2003) [4].

Низький рівень експресії p53 та p21^{WAF1} реєстрували при наявності <10% ендометріальних клітин з імунопозитивними ядрами, високий рівень – при наявності 11–29% імунопозитивних клітин, а про гіперекспресію цих маркерів свідчила наявність $\geq 30\%$ таких клітин.

Результати та їх обговорення

При детальному патогістологічному дослідженні виявили, що ендометріальну аденокарциному характеризують виразна тканинно-клітинна атипія, значна мітотична активність епітеліоцитів залоз із патологічними мітозами та наявність у залозах локусів інвазії атипового епітелію через базальну мембрану в навколишню строму. Дрібні й великі пухлинні залози з виразним поліморфізмом не впорядковано розташовуються в ендометрії і формують конгломерати з тісним приляганням залоз без наявності між ними стромі. Пухлинні залози вистелені багаторядним, поліморфним, атиповим епітелієм, серед якого переважає високий призматичний епітелій із базофільною цитоплазмою та подовженими гіперхромними ядрами. У залозах часто є великі, округлі, світлі незрілі клітини з гіперхромними і великими світлими ядрами.

В ендометріальній частині аденокарциноми з інвазією в міометрій, крім локусів мікроінвазії атипового епітелію в навколишню строму, часто спостерігали поширені ділянки інвазивного росту атипового залозистого епітелію у строму пухлини та частіше визначали хаотичні напластування атипових клітин у пухлинних залозах. На межі інвазії ендометріальної аденокарциноми в міометрій виявляли пухлинні залози переважно овально-подовженої форми з вузькими прошарками стромі між ними або визначали поширені солідні пласти атипового залозистого епітелію, інтимно пов'язані з атиповими залозами ендометріальної пухлини.

Протягом ІГХ дослідження виявили, що в основному

ендометріальному масиві неінвазивної та інвазивної АЕ визначається високий рівень експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 (3,3±0,08 бала при неінвазивній АЕ та 3,5±0,07 бала при інвазивній АЕ). Найвищим рівнем експресії Ki-67 характеризуються атипіві епітеліоцити з ознаками низького диференціювання, що відповідає результатам В. Nordstrom [5], який, проаналізувавши більш ніж 350 випадків АЕ, встановив зворотний кореляційний зв'язок між показниками експресії Ki-67 і гістологічним диференціюванням пухлини (чим нижче гістологічне диференціювання пухлини, тим вищий рівень експресії Ki-67).

У хворих на інвазивну аденокарциному ендометрію в основному ендометріальному масиві визначається низький рівень експресії інгібітора апоптозу bcl-2 у нечисленних епітеліоцитах залоз і в лімфоцитах стромы, він майже вдвічі достовірно нижчий, ніж в АЕ без інвазії в міометрії ($p < 0,05$) (табл. 1).

Низький рівень експресії та негативну експресію bcl-2 в АЕ пояснюють тим, що генетичні порушення в пухлинній тканині зменшують залежність виживаності дефектних клітин від bcl-2, що призводить до появи bcl-2-негативних клонів з агресивнішим фенотипом та до розвитку інвазивних аденокарцином [10]. Це припущення підтверджується результатами нашого дослідження: під час ІГХ визначення маркера bcl-2 в ендометрії хворих на АЕ встановили виразну гетерогенність експресії цього антигена. Більш диференційовані пухлинні залози з епітелієм проліферативно-гіперпластичного типу демонстрували наявність великої кількості bcl-2-позитивних клітин, а залози із низькодиференційованим епітелієм та інвазією базальних мембран характеризувались низьким рівнем експресії маркера bcl-2 та наявністю великої кількості bcl-2-негативних епітеліальних клітин.

Встановили, що основний ендометріальний масив пухлини при інвазивній АЕ відрізняється від АЕ без інвазії в міометрії достовірно вищим рівнем експресії каспази-3 (58,09±4,52% клітин при інвазивній АЕ проти 48,55±6,3% клітин при АЕ без інвазії) (табл. 1).

Наші дослідження показали, що інвазивна аденокарцинома ендометрію відрізняється від АЕ без інвазії в міометрії також достовірно вищим рівнем експресії p53 епітелієм залоз (19,77±3,11% мічених ядер при інвазивній АЕ проти 11,06±0,27% імунопозитивних ядер при неінвазивній формі пухлини, $p < 0,05$) (табл. 1). При наявності інвазивної АЕ у 28,12% обстежених у пухлинній тканині виявили гіперекспресію протеїну p53 (спостерігали більше ніж 30% імунопозитивних

ядер у клітинах пухлини), у 21,88% встановили високий рівень експресії цього маркера, у 40,62% жінок рівень експресії p53 в клітинах пухлини був низький, негативну імунологічну реакцію в клітинах пухлини спостерігали у 9,38% пацієток. Відомо, що ген-супресор p53 кодує ядерний білок, який модулює експресію генів, що відповідають за репарацію ДНК і поділ клітин і апоптоз, який запобігає розмноженню аномальних клітин [7]. На думку J.P. Pallazo [8], у кожному другому випадку злоякісних пухлин виявляються мутації в хромосомі 17 у локусі гена-супресора p53, які призводять до гіперекспресії цього в нормі короткоіснуючого білка, що визначається при ІГХ дослідженні в пухлинних клітинах. У роботах L.G. Buchynska, I.P. Nesina [9], К.М. Пожарисського [2] встановлено, що AF-2 домен активованого E6b і C-термінальний регуляторний домен онкосупресорного гена p53 формують молекулярний комплекс, який призводить до втрати транскрипції p53-залежних генів, у тому числі генів, які пригнічують клітинний цикл, беруть участь у p53-залежному апоптозі, а також генів, що кодують ангіогенез [2]. Отже, мутації p53 асоційовані з агресивністю клінічного перебігу пухлин і з їх стійкістю до хіміо- та променевої терапії [1].

Протягом ІГХ аналізу визначено високий рівень експресії інгібітора циклін-залежних кіназ p21^{WAF1} епітеліальними клітинами залоз як неінвазивної, так і інвазивної АЕ (табл. 1), а також наявність гіперекспресії цього маркера в епітелії частини пухлинних залоз. Наші результати збігаються з висновками інших дослідників [4], які доводять, що злоякісні новоутворення мають високий рівень експресії p21^{WAF1}. Відомо, що p21^{WAF1} активується білком p53 та після транскрипції вибірково пригнічує активність циклінових комплексів, що призводить до затримки переходу клітини від фази G1 до фази S, тобто він відіграє важливу роль у регулюванні клітинного циклу [6]. Велика кількість активованих p21^{WAF1} імунопозитивних клітин призводить до зростання клітинного об'єму пухлинного масиву та є поганою прогностичною ознакою.

Під час порівняльного ІГХ аналізу зони інвазії ендометріальної аденокарциноми в міометрії та її основного пухлинного масиву встановили, що в зоні інвазії аденокарциноми в міометрії визначається помірний середній рівень експресії маркера Ki-67, який дорівнює 2,75±0,159 бала і є достовірно нижчим, ніж в основному пухлинному масиві інвазивної аденокарциноми. Отже, процес активної проліферації пухлинних клітин відбувається насамперед в ендометріальній частині пухлини,

Таблиця 1

Рівень експресії маркерів апоптозу (bcl-2, каспази-3) та регуляції клітинного циклу (p53, p21) в неінвазивній та інвазивній аденокарциномі ендометрію

Різновиди аденокарциноми ендометрію	Рівень експресії bcl-2, %	Рівень експресії каспази-3, %	Рівень експресії p53, %	Рівень експресії p21 ^{WAF1} , %
Без інвазії в міометрії	17,35±2,91	48,55±6,3	11,06±0,27	38,63±4,7
З інвазією в міометрії	8,59±0,49	58,09±4,52	19,77±3,11	41,4±2,15
Значення p	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

і зростання маси пухлини відбувається передовсім за рахунок клітин центру пухлини, а не клітин зони інвазії. Водночас у зоні інвазії АЕ в міометрії рівень експресії p53 пухлинними клітинами дорівнює $23,813 \pm 5,05\%$, рівень експресії каспази-3 – $54,03 \pm 3,29\%$; рівні експресії цих маркерів у зоні інвазії не мають достовірної різниці від їх експресії клітинами в основному масиві інвазивної аденокарциноми.

Висновки

1. Аденокарциному ендометрію без інвазії в міометрії відрізняють виразна тканинно-клітинна атипія, значне переважання об'єму залоз над строною, високий рівень ядерної експресії Ki-67 ($3,3 \pm 0,08$ бала) епітелієм залоз, наявність патологічних мітозів і локусів інвазії атипичного епітелію через базальну мембрану залоз в навколишню строю.

2. Інвазивна аденокарцинома ендометрію відрізняється від аденокарциноми без інвазії в міометрії достовірно вищим рівнем ядерної експресії Ki-67, p53 і цитоплазматичної експресії каспази-3 атипичним епітелієм

залоз і майже вдвічі нижчим рівнем експресії bcl-2 ($17,35 \pm 2,91\%$ при неінвазивній АЕ проти $8,59 \pm 0,49\%$ в АЕ з інвазією в міометрії) при однаково високому рівні експресії p21^{WAF1}.

3. Зону інвазії інвазивної аденокарциноми в міометрії характеризує помірна проліферативна активність пухлинних епітеліальних клітин і клітин строми ($2,75 \pm 0,159$ бала), нижча, ніж в основному ендометріальному масиві злоякісної пухлини. Водночас рівні експресії протеїну p53 ($23,813 \pm 5,05\%$) і каспази-3 ($54,03 \pm 3,29\%$) атипичним епітелієм залоз у цих зонах суттєво не відрізняються від експресії цих маркерів в основному пухлинному масиві інвазивної аденокарциноми.

Дослідження показали, що зона інтенсивної проліферації пухлинних клітин локалізується в основному пухлинному масиві інвазивної аденокарциноми, а не в зоні її інвазії в міометрії, а рівні експресії клітинами регуляторного протеїну p53 і ферменту апоптотичної деградації каспази-3 в основному пухлинному масиві аденокарциноми та в зоні її інвазії в міометрії статистично достовірно не відрізняються.

Список літератури

1. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / [А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, Н.Г. Крицкая] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1 (37). – С. 79–84.
2. Пожарисский К.М. Иммуногистохимический профиль эндометриальной аденокарциномы тела матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение / К.М. Пожарисский, Е.А. Самсонова, В.П. Тен // Архив патологии. – 2005. – № 2. – С. 13–17.
3. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / [B. Risberg, K. Karlsson, V. Abeler et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2002. – Vol. 21. – № 2. – P. 155–160.
4. p21(WAF1/Cip1) protein expression in normal, hyperplastic and malignant endometrium. Correlation with hormone receptor status, CERBB2 oncoprotein, BCL2 and other cell cycle related proteins (RB, P53, Ki67, PCNA) / [E. Ioachim, E. Kitsiou, A. Mitselou et al.] // Experimental Oncology. – 2003. – Vol. 25(3). – P. 200–205.
5. A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma / [B. Nordstrom, P. Strang, R. Bergstrom et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 77. – P. 1942–1951.
6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Лященко. – М. : Димитрейд График Групп, 2005. – 348 с.
7. Dallenbach-Hellweg G. Atlas of Endometrial Pathology / G. Dallenbach-Hellweg, D. Schmidt, F. Dallenbach. – Berlin, Heidelberg : Springer, 2010. – 245 p.
8. Immunohistochemical Localization of p21 WAF1/Cip1 in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Uterine Tissues / [J.P. Pallazo, W.E. Mercer, M.S. Kovatich, M. Hugh] // Human Pathol. – 2004. – Vol. 28(1). – P. 60–66.
9. Buchynska L.G. Expression of the cell cycle regulators p53, p21 WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma / L.G. Buchynska, I.P. Nesina // Exp. Oncol. – 2006. – Vol. 28. – № 2. – P. 152–155.
10. BCL-2, BAX and P53 expression profiles in endometrial carcinoma as studied by real-time PCR and immunohistochemistry / [O. Porichi, M.E. Nikolaidou, A. Apostolaki et al.] // Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29. – P. 3977–3982.

References

1. Chernyshova, A. L., Kolomiets, L. A., Bochkareva, N. V., & Kritskaya, N. G. (2010) Immunogistohimicheskie kriterii prognoza pri rake e`ndometrija [Immunohistochemical prognostic criteria for endometrial cancer]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 1(37), 79–84. [in Russian].
2. Pozharisskij, K. M., Samsonova, E. A., & Ten, V. P. (2005) Immunogistokhimicheskij profil' e`ndometrioidnoj adenokarcinomy tela матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 i ikh prognosticheskoe znachenie [Imunohistochemical profile endometrial adenocarcinoma of the uterus ER, PR, HER-2, Ki-67 and their prognostical meaning]. *Arkhyv patolohyy*, 2, 13–17. [in Russian].
3. Risberg, B., Karlsson, K., Abeler, V., Lagrelius, A., Davidson, B., & Karlsson, M. G. (2002). Dissociated Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Endometrial Lesions: Diagnostic and Histogenetic Implications. *International Journal of Gynecological Pathology*, 21(2), 155–160.
4. Ioachim, E., Kitsiou, E., Mitselou, A., Zagorianakou, N., Charalabopoulos, K., Salmas, M., et al. (2003) p21(WAF1/Cip1) protein expression in normal, hyperplastic and malignant endometrium. Correlation with hormone receptor status, CERBB2 oncoprotein, BCL2 and other cell cycle related proteins (RB, P53, Ki67, PCNA). *Experimental Oncology*, 25(3), 200–205.
5. Nordström, B., Strang, P., Bergström, R., Nilsson, S., & Tribukait, B. (1996). A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma: Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer*, 78(9), 1942–1951.

6. Kyselev, V. Y, Lyashhenko, A. A. (2005) *Molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii giperplasticheskikh processov* [Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes]. Moscow: Dimitrejd Grafik Grupp. [in Russian].
7. Dallenbach-Hellweg, G., Schmidt, D., Dallenbach-Hellweg, G., & Dallenbach, F. (2010) *Atlas of Endometrial Pathology*. Berlin, Heidelberg: Springer.
8. Pallazo, J. P., Mercer, W. E., Kovatich, M. S., & Hugh, M. (2004) Immunohistochemical localization of p21 WAF1/Cip1 in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Uterine Tissues. *Human Pathol*, 28(1), 60–66.
9. Buchynska, L. G., & Nesina, I. P. (2006) Expression of the cell cycle regulators p53, p21WAF1/CIP1 and p16INK4A in human endometrial adenocarcinoma. *Experimental Oncology*, 28(2), 152–155.
10. Porichi, O., Nikolaidou, M. E., Apostolaki, A., Tserkezoglou, A., Arnogiannaki, N., Kassanos, D., et al. (2009) Panotopoulou E. BCL-2, BAX and P53 expression profiles in endometrial carcinoma as studied by real-time PCR and immunohistochemistry. *Anticancer Res*, 29, 3977–3982.

Відомості про авторів:

Туманський В.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини з основами права, Запорізький державний медичний університет, директор Інституту клінічної патології людини.

Бударбекова М.М., к. мед. н., асистент каф. патологічної анатомії і судової медицини з основами права, Запорізький державний медичний університет, E-mail: baudarbekova@gmail.com.

Чепець О.В., очний аспірант каф. патологічної анатомії і судової медицини з основами права, Запорізький державний медичний університет.

Надійшла в редакцію 11.04.2014 р.