

УДК 575.17

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ**MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA****И.В. Пономаренко, Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова
I.V. Ponomarenko, N.A. Demakova, O.B. Altukhova***Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85**Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85**E-mail: Ponomarenko_i@bsu.edu.ru*

Аннотация. Гиперпластические процессы эндометрия представляют собой патологическую диффузную или очаговую пролиферацию железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур. Среди всех гинекологических заболеваний на долю гиперпластических процессов эндометрия приходится 15-50%. В последние годы отмечен рост патологии эндометрия среди женщин всех возрастных групп. Причем до 40% женщин молодого возраста с гиперпластическими процессами эндометрия подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции. Гиперплазия эндометрия в 20-25% случаев является основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия. Согласно данным литературы, ведущее значение в этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестерона, гормон-независимой пролиферации, воспалению, снижению апоптозу, а также нарушениям иммунного статуса в эндометрии. Ключевыми звеньями реализации каскада данных механизмов являются процессы взаимодействия широкого спектра цитокинов: факторов некроза опухолей, хемокинов, интерферонов, факторов роста и других. Эти цитокины, обладая рядом медико-биологических эффектов (регуляция иммунного ответа, участие в воспалительных реакциях, контроль апоптоза, пролиферации и ангиогенеза), могут быть вовлечены в этиопатогенез гиперплазии эндометрия. В обзоре литературы представлены данные об основных молекулярных механизмах развития гиперпластических процессов эндометрия.

Resume. Endometrial hyperplastic processes are abnormal diffuse or focal proliferation of the glandular and stromal components of the lining of the uterus with a primary lesion of glandular structures. Among all the gynecological diseases at a fraction of endometrial hyperplastic processes account for 15-50%. In recent years there has been growth of endometrial pathology among women of all age groups. And up to 40% of women younger with endometrial hyperplastic processes undergo surgery, which often leads to loss of reproductive function. Endometrial hyperplasia in 20-25% of cases, is the basis for the formation of malignant tumors of the endometrium. According to the literature, the leading role in the etiopathogenesis of endometrial hyperplastic processes assigned excessive estrogenic stimulation, combined with progesterone deficiency, hormone-independent proliferation, inflammation, reduction of apoptosis, as well as disorders of the immune status of the endometrium. Key links implementation stage of these mechanisms are the processes of interaction of a broad spectrum of cytokines: tumor necrosis factors, chemokines, interferons, growth factors, etc .. These cytokines, having a number of medical and biological effects (regulation of the immune response involved in inflammatory reactions, control of apoptosis, proliferation, and angiogenesis) may be involved in the etiopathogenesis of endometrial hyperplasia. The literature review provides information on basic molecular mechanisms of the development of endometrial hyperplasia.

Ключевые слова: этиология, патогенез, гиперпластические процессы эндометрия.

Keywords: etiology, pathogenesis, endometrial hyperplastic processes.

Введение

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) трактуются как нефизиологическая пролиферация желез эндометрия, которая сопровождается структурной перестройкой железистого и, в меньшей степени, стромального компонентов эндометрия [Eritja et al., 2013]. В число факторов, способствующих возникновению гиперплазии эндометрия, входят: нейроэндокринные нарушения,



воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских абортот и т.д. [Lacey et al., 2010].

Ведущее место в патогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестеронового воздействия [Daya et al., 2014]. Длительное воздействие эстрогенов, как правило, инициирует выраженную пролиферацию эндометрия, которая, в отсутствие уравновешивающего, протективного действия прогестерона, прогрессирует до состояния железистой гиперплазии, а иногда служит фоном для развития рака эндометрия [Peng et al., 2009].

Эндогенные гиперэстрогенные состояния имеют различные по частоте и значимости причины в разных возрастных периодах. Среди женщин репродуктивного возраста гиперэстрогенения чаще возникает в результате ановуляции, обусловленной персистенцией или атрезией фолликулов. В перименопаузальном периоде эстрогенная стимуляция, как правило, связана с ожирением и стромальной гиперплазией яичников. По данным зарубежной литературы, причиной ГПЭ у женщин в постменопаузе может служить повышенная активность коры надпочечников, проявляющих свою активность выработкой андрогенных стероидов, которые оказывают влияние на гормонально-чувствительные ткани в результате их конверсии в эстрон [Mutter et al., 2007].

В ряде исследований показана возможность инициации ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов, так, монотерапия синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов в течение длительного времени может привести к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия [Ткаченко и др., 2011; Goncharenko et al., 2013; Chandra et al., 2016].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения секреции гормонов тиреоидной оси гипоталамо-гипофизарной системы, которые являются модуляторами действия эстрогенов на уровне клетки. Дисбаланс этих гормонов может инициировать нарушения гисто- и органогенеза гормонально-зависимых структур и формирование гиперплазии эндометрия [Wang et al., 2010].

Немаловажная роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия отводится нарушениям обмена жиров. В жировой ткани происходит ряд процессов, связанных с внегонадным синтезом эстрогеновых гормонов. Повышение содержания эстрогенов приводит к увеличению «эстрогенного пула» и, таким образом, длительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия [Schmandt et al., 2011].

Однако, по мнению ряда авторов, помимо анализа гиперэстрогенных влияний на развитие ГПЭ, большое значение имеют исследования рецепторного статуса эндометрия [Бессмертная и др., 2007]. При изучении роли рецепторов эндометрия к гормонам яичников авторами установлено, что в эндометрии женщин без ГПЭ содержание рецепторов эстрадиола существенно ниже, чем среди пациенток с железисто-кистозной гиперплазией. В то же время, количество рецепторов прогестерона в эндометрии при прогрессировании ГПЭ уменьшается [Прилепская, 2007]. По данным других источников, у женщин с атипической гиперплазией установлен наиболее высокий уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия, наиболее низкий – при полипах эндометрия [Макаров и др., 2012].

Наряду с изучением рецепторного аппарата эндометрия, среди женщин с ГПЭ, на современном этапе активно изучается роль нарушений гормонального статуса в организме в целом, а также местных изменений тканевого обмена органа-мишени. Установлено, что в регуляцию клеточной пролиферации вовлечены не только эстрогены, но и другие биологические амины (мелатонин, норадреналин, паратгормон, брадикинин, инсулин, гистамин, простагландины, серотонин, гастрин), хориогонин и другие пептиды, которые вырабатываются клетками, диффузной эндокринной системы – APUD-системы (Amino Prekursor Uptake and Decarboxylation) [Лысенко, 2011]. При этом доказано, что в неизменной слизистой матки апудоциты, как правило, отсутствуют, или могут содержаться в малых концентрациях, тогда как при аденокарциноме и диффузной гиперплазии их концентрация увеличивается в 20 и 5 раз, соответственно [Стрижаков и др., 2011].

Существенная роль в развитии ГПЭ принадлежит биологическим процессам, которые обуславливают переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон-независимую пролиферацию, индуцируемую полипептидными ростовыми факторами, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса [Mutter et al., 2007].

В публикациях последних лет все больше появляется данных об участии некоторых факторов роста в механизмах формирования ГПЭ. Установлено, что они являются основными переносчиками митогенного сигнала и способны стимулировать деление и дифференцировку клеток эндометрия [Ткаченко и др., 2011]. Вместе с тем, продукция ростовых факторов стимулируется эстрогенами, и, в тоже время, факторы роста способны имитировать многие эффекты стероидных гормонов [Дубровина и др., 2008].

Биологическую значимость для нормального функционирования эндометрия, а также для развития патологических процессов имеют следующие ростовые факторы: трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и эпидермальный фактор роста [Шешукова и др., 2012].

Так, эпидермальный фактор роста (*EGF*), взаимодействуя с рецепторами, обуславливает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и митотическую активность эндометриальных клеток, т.е. их пролиферацию [Вихляева, 2008]. Известно, что средний уровень содержания *EGF* в плазме крови у женщин без ГПЭ в три раза ниже, чем у пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия [Чернуха и др., 2009]. Трансформирующий фактор роста (*TGFβ*) является важным медиатором тканевой репарации, в ходе которой он выполняет функции мощного хемоаттрактанта для моноцитов, а также индуктора фиброза и ангиогенеза. Помимо этого, *TGFβ* участвует в регуляции иммунных функций, оказывая выраженный ингибирующий эффект на активность Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток.

Особого внимания заслуживает инсулиноподобный фактор роста (*IGF*), который считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы. В настоящее время сформировано понятие о системе *IGF*, в которую входят структурно похожие на инсулин *IGF-I*, *IGF-II*, рецептор *IGF I* типа, 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (*IGFBPs*) и расщепляющие их протеиназы [Laursen et al., 2007].

Доказано, что развитие ГПЭ может быть связано с дисбалансом инсулиноподобных факторов роста, что может проявляться как увеличением содержанием *IGF – I* в сыворотке крови у женщин с ГПЭ по сравнению с женщинами без ГПЭ, так и изменениями его соотношения со связывающими белками – *IGFBP-1* и *IGFBP-3*, носящими наиболее неблагоприятный характер у пациенток без метаболического синдрома. Кроме того, существуют данные, что между стимуляцией экспрессии *IGF* и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. *IGF* действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [Бочкарева и др., 2009].

Результаты многих работ демонстрируют сложность патогенеза ГПЭ, развитие которых зачастую происходит вследствие дисбаланса между клеточной пролиферацией и запрограммированной гибели клеток (апоптоз). Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из основных причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [Чернуха и др., 2009].

Апоптозом принято считать один из видов гибели клеток, регуляция которого происходит на гено-молекулярном уровне, при этом сохраняется постоянное количество клеток в каждой ткани в течение жизни человека [Сидорова и др., 2011]. Пусковой стимул апоптоза может оказывать свое действие как снаружи клетки, так и из генома. И в том, и вдругом случаях механизм гибели клетки осуществляется специфическими ферментами – каспазами, которые синтезируются самой клеткой.

Главными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы *CD95 (APO-1)* и *TNFR1* и дополнительный - *DR3* (рецептор смерти 3) [Chandra et al., 2011]. Лигандами (молекулами, взаимодействующими с *CD95* и *TNFR1* и *DR3*), являются соответственно *Fas*, *TNFA* и *APO3L* которые представляют собой мембранассоциированные белки и относятся к семейству *TNF* (рис. 1).

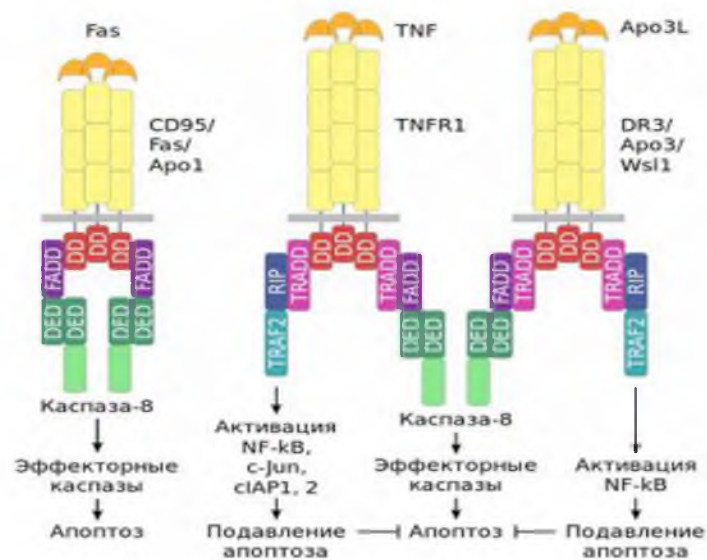


Рис.1. Регуляция апоптоза [http://humbio.ru]
 Fig. 1. Regulation of apoptosis [http://humbio.ru]

Fas-рецепторы (*Fas-R*) находятся на множестве клеток, в то время как *Fas* лиганды, в основном, присутствуют на Т-лимфоцитах. Основная функция *Fas*-регулируемого пути развития гибели клетки заключается в завершении иммунного ответа посредством стимуляции делеции активированных зрелых Т-лимфоцитов. При взаимодействии *Fas* и *Fas-R* происходит тримеризация



рецепторов и накопление внутриклеточного домена смерти. Это инициирует активацию цитоплазматического белка *FADD* (*Fas-associated death domain*), который в последующем запускает каскад каспаз, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки.

В свою очередь, *TNF α* представляет собой растворимый цитокин, который синтезируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После его взаимодействия с *TNFR1* происходит практически то-же самое, что и при связывании *Fas-R* и *Fas-L*, с той лишь разницей, что активизируется белок *TRADD* (*TNF receptor-associated death domain*). При этом как для рецепторов *TNFR1*, так и для *DR3*, адаптером является один и тот же тип белка. Это приводит к увеличению продукции ядерного фактора транскрипции (*NF- κ B* - nuclear factor- κ B). *NF- κ B* опосредует воспалительный и иммунный ответ, реакцию на вирусные инфекции, деление клеток и регуляцию апоптоза. Он может служить как анти-, так и как проапоптотический сигнал. Активация *NF- κ B* обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления [Elmore, 2007].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Установлены существенные различия в экспрессии генов пусковых факторов апоптоза между нормальным эндометрием и гиперплазированным. В работе Коваленко Е.П. с соавт. [2011] установлено, что формирование гиперплазии эндометрия сопровождается локальной активацией *TNF α* , причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой гиперплазии к комплексной и достигает максимального уровня у пациенток с комплексной атипической гиперплазией.

Помимо регуляции апоптоза, цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах стимулирующих пролиферацию клеток эндометрия, их дифференцировку и функциональную активацию [Sukhikh, 2005; Rachomov et al., 2014]. На местном уровне цитокины регулируют все последовательные этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а в последующем - репарации поврежденной структуры тканей. Усиление продукции провоспалительных цитокинов, является необходимой в начальных фазах воспаления, однако, она становится проблемной, если степень активации перестает быть адекватной, когда первоначально защитный механизм перерастает в патологический [Кнорринг, 2005].

Наряду с изучением традиционных иммунных цитокинов (факторов некроза опухолей, интерлейкинов и интерферонов) в литературе описана важная роль хемокинов в физиологии женской репродуктивной системы. Они осуществляют регуляцию процессов апоптоза, ангиогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток в эндометрии [Groothuis et al., 2007]. Однако в литературе имеются немногочисленные данные о роли хемокинов и их рецепторов в патогенезе и клиническом течении ГПЭ.

Заключение

Таким образом, анализируя представленные данные можно сделать следующие заключения. Во-первых, в основе развития ГПЭ лежат сложные многоэтапные, гормональные, пролиферативно-апоптотические, воспалительные механизмы. Во-вторых, важное значение в реализации этих механизмов, имеют цитокины.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение вовлеченности генетических полиморфизмов, связанных с возрастом менархе, в развитии гиперпластических процессов матки у населения Центрального Черноземья России».

Список литературы References

- Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Бабиченко И.И. 2007. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии. Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2: 48 - 52.
- Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V., Babichenko I.I. 2007. Retseptory k estrogenam i progesteronu v endometrii zhenshchin pri besplodii [Receptors to estrogen and progesterone in an endometriya of women at infertility]. Vestnik RUDN. Ser. Meditsina. 2: 48 - 52. (in Russian)
- Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. 2009. Роль инсулиноподобных факторов роста и связывающих их белков в патогенезе и прогнозе рака эндометрия. Российский онкологический журнал. 3: 46-50.
- Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L. 2009. Rol insulinopodobnykh faktorov rosta i svyazyvayushchikh ikh belkov v patogeneze i prognoze raka endometriya [The role of insulin-like growth fac-



tors and their binding proteins in the pathogenesis and prognosis of endometrial cancer]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 3: 46–50. (in Russian).

Вихляева Е.М. 2008. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. М., МЕДпресс информ, 448.

Vikhlyayeva Ye.M. 2008. Postmenopauzalnaya terapiya. Vliyanie na svyazannye smenopauzoy simptomu, techenie khronicheskikh zabolevaniy i kachestvo zhizni [Postmenopausal therapy. Impact on related menopausal symptoms of chronic diseases and quality of life]. М., МУЕДпресс информ, 448. (in Russian)

Дубровина С.О., Скачков Н.Н., Берлим Ю.Д. 2008. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 3: 41-44.

Dubrovina S.O., Skachkov N.N., Berlim Yu.D. 2008. Patogeneticheskie aspekty giperplasticheskikh protsessov v endometrii u zhenshchin s metabolicheskim sindromom [Pathogenetic aspects of hyperplastic processes in endometrium in women with metabolic syndrome]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 3: 41-44. (in Russian)

Ермолова Н.В. 2008. Значение нарушений процессов клеточной регуляции в развитии нарушенного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 8 (3): 33-36.

Yermolova N.V. 2008. Znachenie narusheniya protsessov kletochnoy regulyatsii v razvitii narushennogo genitalnogo endometrioza [The value of infringements of processes of cell regulation disrupted in the development of endometriosis]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 8(3): 33-36. (in Russian)

Кнорринг Г.Ю. 2005. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии. *Цитокины и воспаление*. 4 (4): 45-49.

Knorring G.Yu. 2005. Tsitokinovaya set kak misha sistemnoy enzimoterapii. Tsitokiny i vospalenie [The cytokine network as the target system enzyme. Cytokines and inflammation]. 4 (4): 45-49. (in Russian)

Коваленко Е.П., Татарчук Т.Ф., Кубышкин А.В., Филоненко Т.Г. 2011. Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов. *Здоровье женщины*. 7 (68): 142-146.

Kovalenko Ye.P., Tatarchuk T.F., Kubyshkin A.V., Filonenko T.G. 2011. Giperplaziya endometriya i vospalenie: otsenka leykotsitarnoy infiltratsii i urovnya provospalitelnykh tsitokinov [Endometrial hyperplasia and inflammation: assessment of leukocyte infiltration and levels of Pro-inflammatory cytokines]. *Zdorove zhenshchiny*. 7 (68): 142-146. (in Russian)

Лысенко О.В., Занько С.Н. 2011. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда. *Акушерство и гинекология*. 4: 63-68.

Lysenko O.V., Zanko S.N. 2011. Giperplasticheskie protsessy endometriya v razlichnye voznrastnye periody: issledovanie tsitokinovogo statusa i sodержaniya SFAS-liganda [Hyperplastic processes of endometrium at different ages: a study of cytokine status and content of SFAS-ligand]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 4: 63-68. (in Russian)

Макаров И.О., Шешукова Н.А., Федотова А.С. 2012. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия. *Гинекология*. 14 (1): 17-19.

Makarov I.O., Sheshukova N.A., Fedotova A.S. 2012. Molekulyarno-biologicheskiy profil pri giperplasticheskikh protsessakh endometriya [Molecular-biological profile in hyperplastic processes of the endometrium]. *Ginekologiya*. 14(1): 17-19. (in Russian)

Прилепская В.Н. 2009. Перименопауза и гормоны. *Проблемы репродукции*. Спец. выпуск: 209-210.

Prilepskaya V.N. 2009. Perimenopauza i gormony. Problemy reproduksii [Perimenopause and hormones. Problems of reproduction]. *Spets. vypusk*: 209-210. (in Russian)

Сидорова И.С., Унанян А.Д., Власов П.С. 2011. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии. *Врач*. 3: 40-42.

Sidorova I.S., Unanyan A.D., Vlasov P.C. 2011. Giperplasticheskie protsessy endometriya: osobennosti kliniki i terapii [Hyperplastic processes of endometrium: the features of clinic and therapy]. *Vrach*. 3: 40-42. (in Russian)

Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Папков В.М. 2011. Доброкачественные заболевания матки. М., ГЭОТАР-Медиа, 281.

Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. 2011. Dobrokachestvennye zabolevaniya matki [Benign diseases of the uterus]. М., ГЭОТАР-Медиа, 281. (in Russian)

Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Исаева Л.В. 2011. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 4 (82): 72–75.

Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Isaeva L.V. 2011. Kombinirovannyi metod lecheniya retsidiviruyushchikh giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin s metabolicheskim sindromom [Combined method of treatment of recurrent endometrial hyperplastic processes in women with metabolic syndrome]. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 4(82): 72–75. (in Russian)

Чернуха Г.Е. 2009. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы. *Акушерство и гинекология*. 4: 11-16.

Chernukha G.Ye. 2009. Giperplaziya endometriya: perspektivy razvitiya problem [Endometrial hyperplasia: prospects for development problems]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 4: 11-16. (in Russian)

Шешукова Н.А., Макаров И.О. 2012. Нарушение процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 6(3): 49-52.

Sheshukova N.A., Makarov I.O. 2012. Narushenie protsessov regulyatsii angiogeneza i sklerozirovaniya pri giperplasticheskikh protsessov endometriya [Violation of the processes of regulation of angiogenesis and sclerosing in endometrial hyperplasia]. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiya*. 6 (3): 49-52. (in Russian)

Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. 2016. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 27 (1): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4695458/>



- Chandra V., Fatima I., Saxena R. 2011. Apoptosis induction and inhibition of hyperplasia formation by 2-[piperidinoethoxyphenyl]-3-[4-hydroxyphenyl]-2H-benzo(b)pyran in rat uterus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 205 (4): 362.
- Daya D. 2014. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. *Gynecol. Pathol.* 33 (2): 105-106.
- Elmore S. 2007. Apoptosis : A Review of Programmed Cell Death : invited reviews. *Toxicol Pathol.* 35: 495 - 516.
- Eritja N., Mirantes C., Llobet D. 2013. Long-term estradiol exposure is a direct mitogen for insulin/EGF-primed endometrial cells and drives PTEN loss-induced hyperplastic growth. *Am. J. Pathol.* 183 (1): 277-287.
- Goncharenko V.M., Beniuk V.A., Kalenska O.V., Demchenko O.M., Spivak M.Y., Bubnov R.V. 2013. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 4 (1): 24.
- Groothuis P.G., Nap A.W., Winterhager E., Grummer R., Groothuis P.G. 2005. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis*. 2005. 8: 147156.
- Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. 2010. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Clin. Oncol.* 28 (5): 788-792.
- Laursen K.S., Kjaer-Sorensen K., Andersen M.H. 2006. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and -5. *Mol. Endocrinol.* 10: 1243-1247.
- Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. 2007. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Gynecol. Pathol.* 26: 103-114.
- Pachomov C.P., Altuchova O.B., Demakova N.A., Krivoshei I.V., Kolesnikov Y.V., Sobyenin F.I., 2014. Study of Cytokines Polymorphous Loci Connections with Rise of Endometrium Proliferative Diseases. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 5 (6): 1473-1476.
- Peng X., Li T., Xia E., Xia C., Liu Y., Yu D. 2009. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women. *Obstet Gynaecol.* 29(4):340-346.
- Schmandt R.E., Iglesias D. A., Co N. Na, Lu K. H. 2011. Understanding Obesity and Endometrial Cancer Risk: Opportunities for Prevention. *Obstet Gynecol.* 205 (6): 518-525.
- Sukhikh G.T. 2005. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy. *Bull Exp Biol Med.* 139 (2): 235-237.
- Wang T., Rohan T. E., Gunter M. J., Xue X., Wactawski-Wende J., Rajpathak S. N., 2011. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone nonusers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 20 (5): 971-977.
- Wang Y., Zee M., Fodde R., Blok L.J. 2010. Wnt/B-Catenin and Sex Hormone Signaling In Endometrial Homeostasis and Cancer. *Oncotarget.* 1 (7): 674-684.