

Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом

Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Челябинск)

Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis

Kazachkova E.A., Zatzvornitskaya A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Semenov Yu.A.

South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом (ХЭ). В исследование вошли 60 пациенток, из них у 20 при гистологическом изучении биоптатов эндометрия выявлены гиперплазия эндометрия без атипии, ассоциированная с ХЭ (I группа), у 20 — ХЭ (II группа) и у 20 — нормальный эндометрий (III группа — группа контроля). Установлено, что при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с ХЭ, наблюдается повышенная экспрессия Ki-67 (площадь иммунопозитивных структур составила 22.73 ± 2.03 % по сравнению с 7.43 ± 1.05 % в группе хронического эндометрита и 2.0 % в группе контроля) и p16^{INK4a} (площадь иммунопозитивных структур достигла 30.0 % по сравнению с 5.8 % во II группе и 2.6 % в III группе). Уровень экспрессии p16^{INK4a} прямо пропорционален уровню экспрессии Ki-67; коэффициент корреляции Спирмена составил 0.869, $p = 0.0001$, коэффициент Пирсона — 0.909, $p = 0.0001$.

Коэкспрессия Ki-67 и p16^{INK4a} может быть сигналом нарушения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит.

ABSTRACT

Evaluation of proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis (CE) was carried out. The study included 60 patients, during histological examination of endometrial biopsies it became known that 20 of them had endometrial hyperplasia without atypia associated with CE (group I), 20 — CE (group II) and 20 — with normal endometrium (group III — control group). It was found that hyperplasia of the endometrium associated with CE was associated with increased expression of Ki-67 (the area of immunopositive structures was 22.73 ± 2.03 % compared to 7.43 ± 1.05 % in the group of chronic endometritis and to 2.0 % in the control group) and p16^{INK4a} (the area of immunopositive structures reached 30.0 % compared to 5.8 % in group II and 2.6 % in group III). The level of expression of p16^{INK4a} is directly proportional to the expression level of Ki-67; Spearman rank correlation coefficient was 0.869, $p = 0.0001$, Pearson correlation coefficient — 0.909, $p = 0.0001$.

Co-expression of Ki-67 and p16^{INK4a} may be a signal of cell cycle disorders and requires the search for factors determining the simultaneous expression of these markers in this pathology.

Keywords: endometrial hyperplasia, chronic endometritis.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре женских онкологических заболеваний рак эндометрия занимает сегодня 2-е ме-

INTRODUCTION

Endometrial cancer is currently ranked 2nd in the structure of female cancer [1]. Its development

Поступила 14.01.2019
Принята 24.01.2019

*Автор, ответственный за переписку
Затворницкая Александра Вадимовна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: monostyle@list.ru

Received 14.01.2019
Accepted 24.01.2019

*Corresponding author
Zatzvornitskaya Aleksandra Vadimovna: South Ural State Medical University, 64, Vorovskogo Str, Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: monostyle@list.ru

сто [1]. Его развитие коррелирует с гиперплазией эндометрия (ГЭ). Исследование маркеров, позволяющих определить риск возможной онкотрансформации эндометрия при ГЭ, является актуальным. Следует отметить, что ГЭ нередко ассоциирована с хроническим эндометритом (ХЭ), при этом в эпителии шейки матки часто регистрируется вирус папилломы человека (ВПЧ) [2]. Частота обнаружения бактериальных возбудителей при хроническом эндометрите снизилась в настоящее время в 2 раза, а выявление вирусных агентов выросло на треть [3]. При исследовании удаленных препаратов матки по поводу гиперпластических процессов эндометрия ВПЧ обнаруживают в 24 % случаев [4]. Известно, что увеличение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и маркера антипролиферативной активности p16^{INK4a} в клетках является предиктором онкологических заболеваний [5, 6]. В то же время исследования, посвященные оценке экспрессии этих маркеров в эндометрии при ГЭ, ассоциированной с ХЭ, малочисленны и противоречивы [7–9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить пролиферативную и антипролиферативную активность клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с ХЭ, на основе изучения экспрессии протеинов Ki-67 и p16^{INK4a} в слизистой оболочке матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 пациенток, из них у 20 при гистологическом изучении биоптатов эндометрия выявлены ГЭ без атипии, ассоциированная с ХЭ (I группа), у 20 — ХЭ (II группа) и у 20 — нормальный эндометрий (III группа — группа контроля). Критерии включения: репродуктивный возраст, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: овуляторная дисфункция, аденомиоз, миома матки, требующая хирургического лечения, атипичская ГЭ.

Биоптаты эндометрия получали на 18–22-й дни менструального цикла: в I группе — путем мануальной вакуумной аспирации под контролем гистероскопии, во II и III группах — путем пайпель-биопсии. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Плазматические клетки идентифицировали с помощью мышиных моноклональных антител (МКАТ) CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u., Cell Marque Sigma — Aldrick Company, USA). Для оценки маркера пролиферации Ki-67 использовали МКАТ к Ki-67 (Cell Marque, клон SP6, 1 : 100),

correlates with endometrial hyperplasia (EH). The study of markers to determine the risk of possible endometrial cancer transformation in EH is relevant. It should be noted that EH is often associated with chronic endometritis (CE), and the human papillomavirus (HPV) is often recorded in the epithelium of the neck of the uterus [2]. The frequency of detection of bacterial pathogens in chronic endometritis has now decreased by 2 times, and the detection of viral agents has increased by a third [3]. In the study of remote uterine preparations for hyperplastic processes of the endometrium, HPV is detected in 24 % of cases [4]. It is known that an increase in the expression of Ki-67 proliferation marker and p16^{INK4a} antiproliferative activity marker in cells is a predictor of cancer [5, 6]. At the same time, studies on the evaluation of the expression of these markers in the endometrium in EH associated with CE are small and contradictory [7–9].

AIM OF THE RESEARCH

To estimate proliferative and antiproliferative activity of endometrial cells in its hyperplasia associated with CE, based on the study of the expression of the proteins Ki-67 and p16^{INK4a} in the lining of the uterus.

MATERIALS AND METHODS

60 patients were examined, during histological examination of endometrial biopsies it became known that 20 of them had EH without atypia associated with CE (group I), 20 — CE (group II) and 20 — with normal endometrium (group III — control group). Inclusion criteria: reproductive age, informed consent to participate in the study. Exclusion criteria: ovulatory dysfunction, adenomyosis, uterine fibroids requiring surgical treatment, atypical EH.

Endometrial biopsies were obtained on 18th–22nd days of the menstrual cycle: in group I — by manual vacuum aspiration under hysteroscopy, in groups II and III — by pipel-biopsy. Deparaffination the sections were stained with hematoxylin and eosin, Van Gieson's stain.

Plasma cells were identified with mouse monoclonal antibodies (moAb) CD 138 / syndecan – 1 (clon B-A38, r.t.u. Cell Marque Sigma — “Aldrick Company”, USA). To assess the proliferation marker Ki-67 we used moAb to Ki-67 (Cell Marque, SP6 clone, 1 : 100), to estimate the p16^{INK4a} expression level — specific serum to the protein p16^{INK4a} from the CINtec histology kit (“mtm laboratories AG”,

для оценки уровня экспрессии p16^{INK4a} — специфическую сыворотку к белку p16^{INK4a} из набора CINtec histology kit (“mtm laboratories AG”, Germany). Изучение этих маркеров было основано на оценке интенсивности коричневого окрашивания ядер пораженных клеток. Анализировали равномерность распределения меток, интенсивность окраски, процент позитивно окрашенных клеток путем морфометрического анализа не менее 1000 клеток в 10 полях зрения. При отсутствии экспрессии p16^{INK4a} и Ki-67 образцы считали негативными. При единичной экспрессии выявляли редкие одиночные клетки желез и стромы эндометрия с коричневым окрашиванием ядер; при очаговой — немногочисленные скопления клеток с ядрами, окрашенными в коричневый цвет; при диффузной экспрессии — клетки с коричневыми ядрами по всей толще эндометрия в железах и строме.

Для объективизации оценки экспрессии Ki-67 и p16^{INK4a} использовали морфометрический анализатор изображений «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Россия). Сравнение между группами проводили непараметрическими статистическими методами с использованием критерия Манна — Уитни. Пороговая величина вероятности ошибки устанавливалась традиционно на уровне, равном 0.05. Так как в большинстве случаев распределение не соответствовало закону нормального распределения, а также анализировались количественный и качественный признаки, для выявления взаимосвязи признаков вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона. Расчеты выполнены с помощью персонального компьютера с использованием статистического пакета Statistica 10 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток I группы составил 41.78 ± 0.5 года, во II группе — 34.2 ± 1.5 года, в III группе — 33.85 ± 0.7 года. Полученные результаты не имели статистически значимых отличий ($p_{1,2} = 0.06$; $p_{1,3} = 0.058$).

У всех женщин I группы зарегистрирована ГЭ без атипии в сочетании с ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности. Во II группе — умеренно выраженный ХЭ низкой степени активности, эндометрий ранней стадии фазы секреции менструального цикла. В III группе эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции.

При оценке пролиферативной активности эндометрия выявлено, что его образцы в группе контроля статистически значимо чаще негативны в отношении белка Ki-67. Площадь имму-

Germany). The study of these markers was based on the assessment of the intensity of brown staining of the nuclei of the affected cells. Uniformity of label distribution, color intensity, percentage of positively colored cells were analyzed by morphometric analysis of at least 1000 cells in 10 fields of view. In the absence of p16^{INK4a} and Ki-67 expression, the samples were considered negative. Single expression revealed rare single cells of glands and stroma of endometrium with brown staining of nuclei; focal expression revealed few clusters of cells with brown colored nuclei; diffuse expression revealed cells with brown nuclei throughout the thickness of endometrium in glands and stroma.

To objectify the evaluation of Ki-67 expression and p16^{INK4a}, the morphometric image analyzer “VideoTest-Morphology 5.2” (Russia) was used. Comparison between the groups was carried out by nonparametric statistical methods using the Mann — Whitney test. The error probability threshold was traditionally set at 0.05. Since in most cases the distribution did not correspond to the law of normal distribution, as well as quantitative and qualitative characteristics were analyzed, Spearman and Pearson correlation coefficients were calculated to identify the relationship between the characteristics. The calculations were performed using a personal computer using statistical package Statistica 10 (StatSoft).

RESULTS AND DISCUSSION

The mean age of I group patients was 41.78 ± 0.5 years, in group II — 34.2 ± 1.5 years, in group III — 33.85 ± 0.7 years. The obtained results had no statistically significant differences ($p_{1,2} = 0.06$; $p_{1,3} = 0.058$).

In all women of group I, EH without atypia was registered in combination with low degree of activity and varying severity CE. In group II — moderately expressed low degree of activity of CE, the endometrium of the early stage of the secretion phase of the menstrual cycle. In group III, the endometrium corresponded to the middle stage of the secretion phase.

The evaluation of proliferative activity of the endometrium revealed that its samples in the control group were significantly more often negative for Ki-67 protein. The area of immunopositive structures was only 2.0 % (Fig. 1, A).

During CE (group II) a predominantly single form of Ki-67 expression was recorded. The area of immunopositive structures was 7.43 ± 1.05 % ($p_{2,1} = 0.00023$; $p_{2,3} = 0.004$) (Fig. 1, B).

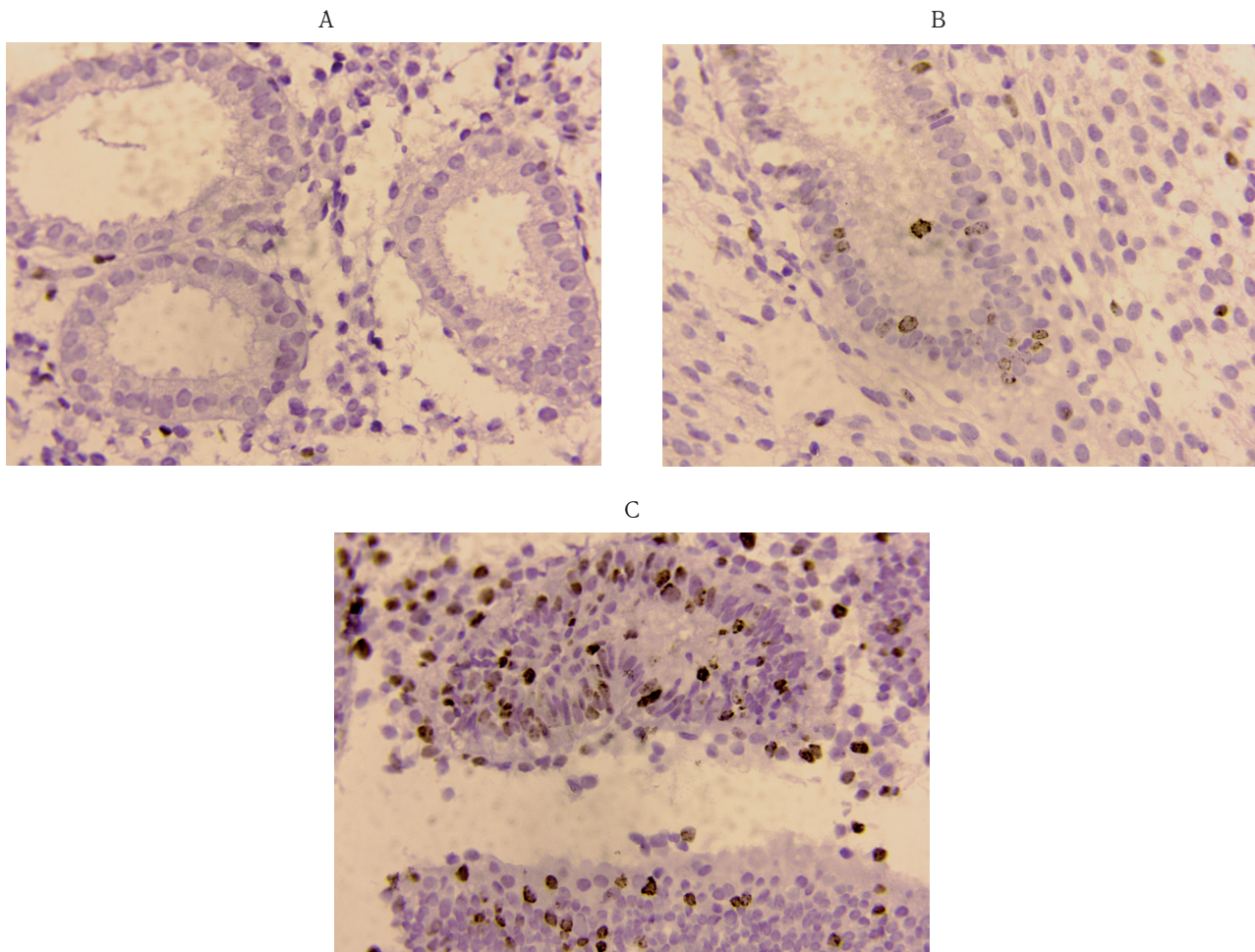


Рис. 1. Экспрессия Ki-67 (иммуногистохимический метод с антителами против Ki-67, полимеразная тест-система, увеличение (ув.) 400):
 А — у пациенток группы контроля; В — при хроническом эндометрите низкой степени активности;
 С — при гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом низкой степени активности
Fig. 1. Expression of Ki-67 (immunohistochemical method with antibodies against Ki-67, polymerase test-system, magnification (magn.) 400):
 А — in patients of the control group; В — in patients with chronic endometritis of low activity;
 С — in patients with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis of low activity

ноопозитивных структур составила лишь 2.0 % (рис. 1, А).

При ХЭ (II группа) регистрировали преимущественно единичную форму экспрессии Ki-67. Площадь иммунопозитивных структур составила 7.43 ± 1.05 % ($p_{2,1} = 0.00023$; $p_{2,3} = 0.004$) (рис. 1, В).

При ГЭ, ассоциированной с ХЭ (I группа), определяли диффузную форму экспрессии этого маркера. Площадь иммунопозитивных структур составила 22.73 ± 2.03 % ($p_{1,3} = 0.0003$, $p_{1,2} = 0.0004$) (рис. 1, С).

Вышеизложенное свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток эпителия желез и стромы эндометрия при ГЭ, ассоциированной с ХЭ, и указывает на активно идущие процессы деления.

During EH associated with CE (group I) the diffuse form of expression of this marker was determined. The area of immunopositive structures was 22.73 ± 2.03 % ($p_{1,3} = 0.0003$; $p_{1,2} = 0.0004$) (Fig. 1, C).

The foregoing demonstrates the high proliferative activity of epithelial cells of glands and stroma of endometrium at EH associated with CE and indicates the extensive process of division.

It is known that in normal epithelial cells, particularly of the neck of the uterus, p16^{INK4a} protein is expressed in very small amounts and is not detected by immunohistochemical methods. At the same time, in diseases of the neck of the uterus associated with HPV, its excessive expression is observed [10, 11]. As for our material, 85 % of the endome-

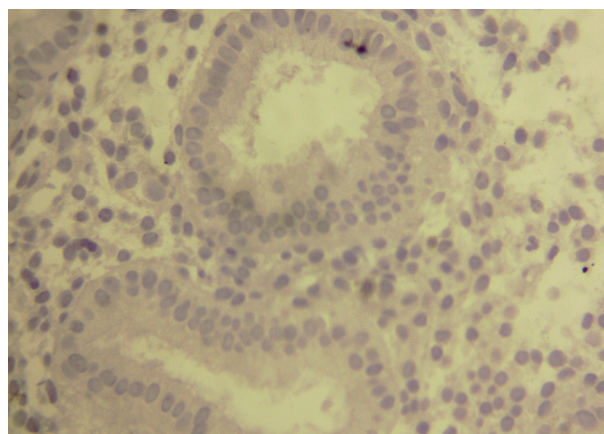


Рис. 2. Отсутствие экспрессии p16^{INK4a} в структурных компонентах слизистой оболочки матки пациентки группы контроля (иммуногистохимический метод с антителами против p16^{INK4a}, полимеразная тест-система, ув. 400):
Fig. 2. The lack of expression of p16^{INK4a} in the structural components of the mucous membrane of the uterus of a female patient of the control group (immunohistochemical method with antibodies against p16^{INK4a}, polymerase test-system, magn. 400)

Известно, что в нормальных эпителиальных клетках, в частности шейки матки, белок p16^{INK4a} экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. В то же время при заболеваниях шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, наблюдается избыточная его экспрессия [10, 11]. Что касается нашего материала, то в группе контроля 85 % образцов эндометрия были негативны в отношении белка p16^{INK4a}, в 15 % зарегистрирована единичная форма его экспрессии исключительно в поверхностном эпителии. Нельзя исключить, что это связано с возможным транзитным характером папилломавирусной инфекции. Средняя площадь иммунопозитивных структур в группе контроля составила 2.6 % (рис. 2).

При ХЭ (II группа) только 5 % образцов эндометрия были негативны в отношении p16^{INK4a}. У 95 % зарегистрирована единичная форма экспрессии белка p16^{INK4a}. Средняя площадь иммунопозитивных структур — 5.8 % (рис. 3, А).

При ГЭ, ассоциированной с ХЭ (I группа), в 10 % образцы эндометрия были негативны в отношении p16^{INK4a}, в 80 % установлена диффузная и в 10 % — очаговая экспрессия p16^{INK4a}. Средняя площадь иммунопозитивных структур достигла 30 % ($p_{1,2} = 0.0001$; $p_{1,3} = 0.0001$) (рис. 3, В).

В эпителии шейки матки у 20 % этих женщин зарегистрирован ВПЧ 16, 31 и 58-го типов.

Сопоставление уровней экспрессии Ki-67 и p16^{INK4a} в эндометрии у женщин с ГЭ, ассоциированной с ХЭ, показало, что уровень экспрессии p16^{INK4a} прямо пропорционален уровню экспрессии Ki-67. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0.869, $p = 0.0001$, коэффициент Пирсона — 0.909, $p = 0.0001$ (рис. 4).

trial samples in the control group were negative for p16^{INK4a} protein, and 15 % had a single form of its expression exclusively in the surface epithelium. It cannot be excluded that this is due to the possible transient nature of papillomavirus infection. The average area of immunopositive structures in the control group was 2.6 % (Fig. 2).

During CE (group II) only 5 % of endometrial samples were negative for p16^{INK4a}. A single form of p16^{INK4a} protein expression was registered in 95 % of patients. The average area of immunopositive structures — 5.8 % (Fig. 3, A).

During EH associated with CE (group I), 10 % of samples of the endometrium were negative in relation to p16^{INK4a}, 80 % — found to have a diffuse and 10 % — focal p16^{INK4a} expression. The average area of the immunopositive structures was reached 30 % ($p_{1,2} = 0.0001$; $p_{1,3} = 0.0001$) (Fig. 3, B).

In the epithelium of the neck of the uterus, 20 % of these women had HPV of 16, 31 and 58 types.

Comparison of the expression levels of Ki-67 and p16^{INK4a} in the endometrium in women with EH associated with CE, showed that the level of expression of p16^{INK4a} is directly proportional to the expression level of Ki-67. Spearman rank correlation coefficient was 0.869, $p = 0.0001$, Pearson correlation coefficient was 0.909, $p = 0.0001$ (Fig. 4).

CONCLUSION

During EH associated with CE, there is both a pronounced proliferative activity of the cells of the epithelium of the glands and stroma of the endometrium and a high antiproliferative activity. Co-ex-

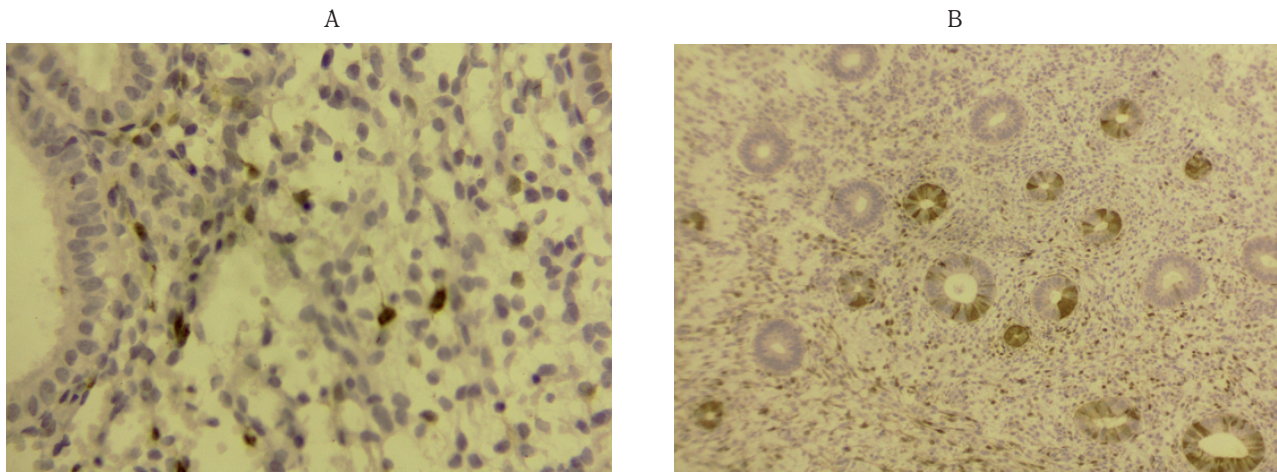


Рис. 3. Экспрессия p16^{INK4a} (иммуногистохимический метод с антителами против p16^{INK4a}, полимеразная тест-система, ув. 400):

А — в ядрах клеток стромы эндометрия пациентки с хроническим эндометритом низкой степени активности;
В — в ядрах glandulocytes желез и клеток стромы слизистой оболочки матки у пациентки с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом низкой степени активности

Fig. 3. Expression of p16^{INK4a} (immunohistochemical method with antibodies against p16^{INK4a}, polymerase test-system, magn. 400):

A — in the nuclei of stromal cells of the endometrium of a patient with chronic endometritis low degree of activity;
B — in the nuclei of glandulocytes glands and stromal cells of the uterine mucosa in a patient with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis low degree of activity

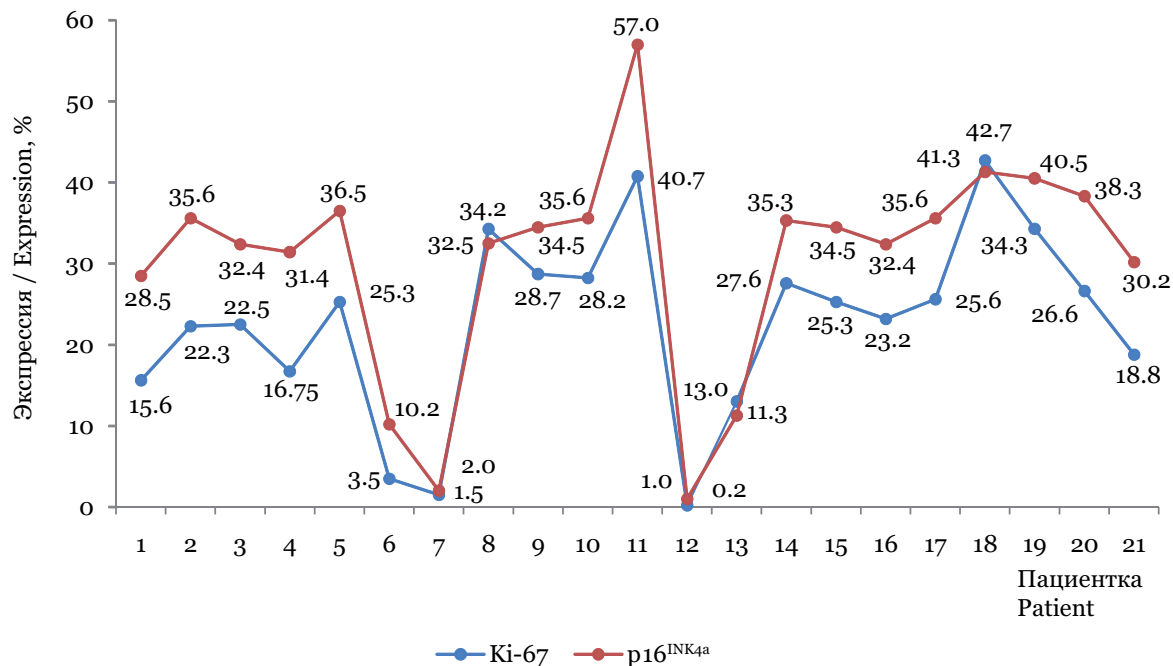


Рис. 4. Графическое сопоставление уровней экспрессии p16^{INK4a} и Ki-67 в эндометрии у пациенток с гиперплазией эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом

Fig. 4. Graphical comparison of p16^{INK4a} and Ki-67 expression levels in the endometrium in patients with endometrial hyperplasia associated with chronic endometritis

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ГЭ, ассоциированной с ХЭ, наблюдается как выраженная пролиферативная активность клеток эпителия желез и стромы эндоме-

pression of Ki-67 and p16^{INK4a} may be a signal of cell cycle disorders and requires the search for factors determining the simultaneous expression of these markers in this pathology.

трия, так и высокая антипролиферативная активность. Коэкспрессия Ki-67 и p16^{INK4a} может быть сигналом нарушения клеточного цикла и требует поиска факторов, определяющих одновременную экспрессию этих маркеров при данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 16 с.
- Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Е., Рогозина А.А. Клинико-анамнестические особенности и структура эндометрия женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды // Уральск. мед. журн. 2017. № 6 (150). С. 18–22.
- Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Добрецова Т.А. Эндометриоз в огне. Острое и хроническое воспаление эндометрия: от новых взглядов к новым стратегиям // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. № 2 (31). С. 126–132.
- Чайка В.К., Холодник Т.Н. Новый подход к диагностике и прогнозированию гиперпластических процессов эндометрия // Медико-социальные проблемы семьи. 2003. Т. 8, № 1. С. 94–100.
- Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review) // Int. J. Oncol. 2014. Vol. 44 (6). P. 1813–1819. doi: 10.3892/ijo.2014.2377.
- Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2012. Vol. 13 (5). P. 283–296. doi: 10.1038/nrm3330.
- Аникина Т.А., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Радзинский В.Е. Экспрессия маркеров клеточного цикла мезенхимными клетками нормального эндометрия и эндометрия при пролиферативных заболеваниях матки // Акушерство и гинекология. 2016. № 9. С. 79–86.
- Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Бурменская О.В., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2013. № 8. С. 56–62.
- Казачкова Э.А., Гошгарлы А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Рогозина А.А. Экспрессия белка p16^{INK4a} при гиперплазии эндометрия, ассоциированной с хроническим эндометритом // Уральск. мед. журн. 2018. № 2. С. 97–100.
- Коган Е.А., Ли Д.Д., Файзулина Н.М., Козаченко А.В. Экспрессия oct-4, p53, p16 и ki67 при ВПЧ-ассоциированном предраке и раке шейки матки // Клини. практика. 2016. № 1 (25). С. 34–38.
- Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Бальберт Н.А., Потапова А.Л., Медведева Ю.А. Экспрессия вирусных онкогенов p16, ki67 и вирусная нагрузка при различных вариантах течения урогенитальной папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 41–45.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (2018). *Malignant Neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 16 p. In Russ.
- Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropayeva E.E., Kazachkov E.E., Rogozin A.A. (2017). Clinical-anamnestic features and structure of endometrium of women with a uterus mucosa hyperplasia during various age periods. *Ural Med. J.*, 6, 150, 18–22. In Russ.
- Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Dobretsova T.A. (2016). Endometrium on fire. Acute and chronic inflammation of endometrium: from new perspectives to new strategy. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage*, 2, 131, 126–132. In Russ.
- Chayka V.K., Holodnyak T.N. (2003). New approach to diagnostics and prediction of hyperplastic processes of endometrium. *Medico-social Problems of Family*, 8, 1, 94–100. In Russ.
- Nakanishi A., Kitagishi Y., Ogura Y., Matsuda S. (2014). The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review). *Int. J. Oncol.*, 44, 6, 1813–1819. doi: 10.3892/ijo.2014.2377.
- Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. (2012). The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 13, 5, 283–296. doi: 10.1038/nrm3330.
- Anikina T.A., Sysoyeva V.Yu., Rubina K.A., Radzinsky V.E. (2016). Expression of cell cycle markers by mesenchymal cells of normal endometrium and endometrium in proliferative diseases of the uterus. *Obstetrics and Gynecology*, 9, 79–86. In Russ.
- Dumanovskaya M.R., Tchernuha G.E., Burmenskaya O.V., Donnikov A.E., Trofimov D.Yu. (2013). The probability of neoplastic transformation in different types of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*, 8, 56–62. In Russ.
- Kazachkova E.A., Goshgarly A.V., Voropayeva E.E., Kazachkov E.L., Rogozin A.A. (2018). p16^{INK4a} protein expression at the hyperplasia of endometrium associated with a chronic endometritis. *Ural Med. J.*, 2, 97–100. In Russ.
- Kogan E.A., Li Ts.Ts., Fayzulina N.M., Kozachenko A.V. (2016). Expression of oct-4, p53, p16 and ki67 with HPV associated precancer and cancer of the cervix. *Clinical Practice*, 1, 25, 34–38. In Russ.
- Evstigneeva N.P., Kuznetsova Yu.N., Balbert N.A., Potapov A.L., Medvedev Yu.A. Expression of viral oncogenes p16, ki67 and viral load in different types of urogenital papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*, 9, 41–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казачкова Элла Алексеевна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Затворницкая Александра Вадимовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Воропаева Екатерина Евгеньевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Казачков Евгений Леонидович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Семенов Юрий Алексеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Семенов Ю.А. Оценка пролиферативных и антипролиферативных свойств клеток эндометрия при его гиперплазии, ассоциированной с хроническим эндометритом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 28–35.

ABOUT THE AUTHORS

Kazachkova Ella Alekseevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Zatvornitskaya Aleksandra Vadimovna — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Voropaeva Ekaterina Evgenievna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Kazachkov Evgeny Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Semenov Yury Alekseyevich — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University (Chelyabinsk).

Citation example: Kazachkova E.A., Zatvornitskaya A.V., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Semenov Yu.A. (2019). Evaluation of the proliferative and antiproliferative properties of endometrial cells during its hyperplasia associated with chronic endometritis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 28–35.