

Состояние рецепторного аппарата шейки матки при рецидивирующей доброкачественной патологии у женщин репродуктивного возраста

Авторы: Павлушенко С.Д. - Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Рубрики: Онкология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

Целью исследования было изучение состояния рецепторного аппарата к половым гормонам (эстрогенам и прогестерону) в многослойном плоском и железистом эпителии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующей доброкачественной патологией. Были обследованы 162 женщины репродуктивного возраста, у которых при ежегодном обследовании диагностирован рецидив доброкачественной патологии шейки матки; 40 женщин без рецидивов заболевания, а также 30 гинекологически здоровых женщин.

Изучение экспрессии рецепторов половых гормонов в эпителии шейки матки выявило снижение прогестероновых рецепторов в многослойном плоском эпителии у женщин репродуктивного возраста с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки или полное их отсутствие. Полученные данные необходимо учитывать при разработке комплексного подхода к лечению рецидивирующих доброкачественных заболеваний шейки матки с целью профилактики их перехода в предрак и рак шейки матки.

The aim was to study the state of the receptor apparatus to sex hormones (estrogen and progesterone) in a multilayer squamous and glandular epithelium of the cervix uteri in women of reproductive age with recurrent benign disease. We examined 162 women of reproductive age who were diagnosed with recurrent benign cervical pathology during annual survey; 40 women without recurrence of the disease, as well as 30 gynecologically healthy women.

Study of expression of sex hormone receptors in cervical epithelium revealed a decrease of progesterone receptors in multilayer squamous epithelium in women of reproductive age with recurrent benign cervical pathology or their complete lack. The data obtained should be considered when developing an integrated approach to the treatment of recurrent benign diseases of the cervix uteri to prevent their transformation into precancer and cancer of the cervix.

Метою дослідження було вивчення стану рецепторного апарату до статевих гормонів (естрогенів і прогестерону) в багатошаровому плоскому й залозистому епітелії шийки матки в жінок репродуктивного віку з рецидивуючою доброякісною патологією. Були обстежені 162 жінки репродуктивного віку, у яких при щорічному обстеженні діагностовано рецидив доброякісної патології шийки матки; 40 жінок без рецидивів захворювання, а також 30 гінекологічно здорових жінок.

Вивчення експресії рецепторів статевих гормонів в епітелії шийки матки виявило зниження або повну відсутність прогестеронових рецепторів в багатошаровому плоскому епітелії в жінок репродуктивного віку з рецидивом доброякісної патології шийки матки. Отримані дані необхідно враховувати при розробці комплексного підходу до лікування рецидивуючих доброякісних захворювань шийки матки з метою профілактики їх переходу в передрак і рак шийки матки.

Ключевые слова

цервикальная патология, рецепторы половых гормонов, иммуногистохимическое исследование.

cervical pathology, sex hormone receptors, immunohistochemical study.

цервікальна патологія, рецептори статевих гормонів, імуногістохімічне дослідження.

Патологические состояния шейки матки являются ведущей патологией в структуре гинекологической заболеваемости [1]. Доброкачественные заболевания шейки матки относят к числу фоновых процессов. Они увеличивают риск возникновения злокачественной патологии, приводят к существенному снижению

фертильности и инвалидизации [2]. От раннего выявления и адекватного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки зависит снижение заболеваемости раком шейки матки (РШМ) [1, 3]. Рак шейки матки занимает второе место в мире среди онкологических процессов репродуктивных органов, уступая раку молочной железы. По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется почти 500 тысяч случаев РШМ [1, 2]. Согласно данным украинского канцеррегистра, заболеваемость раком шейки матки в Украине в 2003 году составила 17,7, в 2008 году — 19,6 случая на 100 000 женщин, 2009 году — 20,4, 2011 — 21,8 случая [3].

По данным отечественных и зарубежных авторов, РШМ развивается на фоне эрозии шейки матки [4, 5].

Проблеме диагностики и лечению доброкачественных заболеваний шейки матки посвящено большое количество научных исследований, но нет единого мнения о том, какой метод лечения выбирать у молодых женщин [1, 6–8].

Существует большое количество теорий возникновения цервикальной патологии: дисгормональная, иммунологическая, воспалительная, травматическая и др. Доминирующая роль гормональных влияний на сегодняшний день общепризнана [1, 9–14]. В то же время существуют противоречивые данные о состоянии гормонального фона при различной патологии шейки матки, особенно доброкачественной. Одни авторы указывают на снижения синтеза эстрогеновых и гестагеновых гормонов при обследовании пациенток с доброкачественными заболеваниями на фоне хронического сальпингоофорита [9, 10]. Другие исследователи выявили у пациенток с эрозией шейки матки изменения в уровнях только эстрогеновых гормонов: умеренное снижение суммарных эстрогенов, достоверное снижение эстриола, нарушения индекса эстрон/эстрадиол в раннюю фолликулиновую и позднюю лютеиновую фазы [12].

Действие гормонов реализуется через специфические рецепторы. Есть большое количество данных о рецептивности эндометрия [15]. Известно, что количество рецепторов прогестерона и эстрогенов в слизистой снижается от тела к шейке матки [15, 16]. В то же время практически нет данных о наличии рецепторов в эндо- и экзоцервиксе, особенно при различных доброкачественных состояниях шейки матки. Имеющаяся в литературе информация в основном касается предраковых состояний и рака шейки матки [16]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что количество эстрогеновых рецепторов у здоровых женщин более высокое, чем у пациенток с дисплазией шейки матки. При патологических состояниях шейки матки экспрессия рецепторов половых гормонов изменяется. Происходит достоверное снижение концентрации рецепторов к эстрогену в тканях при углублении диспластического процесса, а также при наличии вируса папилломы человека [16].

Для адекватного лечения патологических состояний шейки матки, профилактики возникновения рецидивов доброкачественных заболеваний и процесса перехода их в рак помимо рутинных исследований (цитологии, кольпоскопии, исключения урогенитальной и папилломавирусной инфекции, гистологического исследования) возможно применение современных методов диагностики состояния шеечного эпителия. Они позволят разработать меры профилактики на этапе перехода в предопухольный процесс и далее в рак шейки матки. К ним следует отнести иммуногистохимическое исследование уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам.

Цель исследования — изучение состояния рецепторного аппарата к половым гормонам (эстрогенам и прогестерону) в многослойном плоском и железистом эпителии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с рецидивирующей доброкачественной патологией.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 162 женщины репродуктивного возраста (основная группа), у которых при ежегодном обследовании диагностирован рецидив доброкачественной патологии шейки матки. Были обследованы еще 40 женщин, которые имели в анамнезе доброкачественную патологию шейки матки, но при контрольных обследованиях не выявлено рецидивов заболевания (группа 2 — контрольная 1), а также 30 гинекологически здоровых женщин (группа 3 — контрольная 2). Возраст женщин — от 22 до 41 года.

Экспрессию рецепторов к половым гормонам оценивали при иммуногистохимическом исследовании биопсийного материала с помощью мышиных моноклональных антител к эстрогену (клоны 6F11, Novocastra) и к прогестерону (клоны 312, Novocastra). Визуализацию первичных антител проводили с

помощью высокочувствительной полимерной системы детекции DAKO Envision Flex+. Микроскопию препаратов и морфометрические исследования проводили на микроскопе Olympus AX70 Provis (Olympus, Япония) с помощью программы анализа изображения Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Германия) согласно рекомендациям производителя программного обеспечения. Подсчет положительно окрашенных клеток в железах (коричневое ядерное окрашивание) осуществляли в трех полях зрения и рассчитывали процент позитивных клеток по отношению ко всем клеткам желез и клеток плоского эпителия. Расчет проводился на не менее чем 1000 клеточных элементов. Экспрессия рецепторов к половым гормонам определялась в первую фазу менструального цикла (7–10-й день).

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Excel. Данные представлены в виде пропорций и средних величин. Применен критерий Стьюдента и χ^2 . Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Достоверных отличий по возрасту между обследованными женщинами разных групп зарегистрировано не было ($28,41 \pm 1,67$ года, $29,33 \pm 1,17$ года и $28,47 \pm 0,93$ года соответственно по группам) ($p > 0,05$).

Экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону определялась в I фазу менструального цикла. Оценивались количество клеток, которые прокрашивались, в процентах и степень интенсивности окраски (табл. 1).

Таблица 1. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в шейке матки
Table 1. Immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors expression in the cervix uteri

Показатель / Index	Группа 1 / Group 1, n = 162	Группа 2 / Group 2, n = 40	Группа 3 / Group 3, n = 30
Рецепторы в железистом эпителии / Glandular epithelium			
К эстрогенам / Estrogen receptors, P ± p	80,53 ± 3,04	86,47 ± 2,93	84,29 ± 2,87
Интенсивность окраски / Staining intensity, n (%)			
Низкая / Mild	0	0	0
Умеренная / Moderate	22 (13,58)	4 (10,00)	2 (6,67)
Высокая / High	140 (86,42)	36 (90,00)	28 (93,33)
К прогестерону / Progesteron receptors, P ± p	51,24 ± 1,77	49,65 ± 1,25	57,34 ± 2,18
Интенсивность окраски / Staining intensity, n (%)			
Низкая / Mild	0	0	0
Умеренная / Moderate	25 (15,43)	7 (17,50)	3 (10,0)
Высокая / High	137 (84,57)	33 (82,50)	27 (90,00)
Рецепторы в многослойном плоском эпителии / Squamous epithelium			
К эстрогенам / Estrogen receptors, P ± p	74,80 ± 2,37	78,51 ± 1,92	82,13 ± 2,59
Интенсивность окраски / Staining intensity, n (%)			
Низкая / Mild	0	0	0
Умеренная / Moderate	11 (6,79)	1 (2,50)	0
Высокая / High	151 (93,21)	39 (97,50)	30 (100)
К прогестерону / Progesteron receptors, P ± p	11,72 ± 2,15 ^{2,3}	42,41 ± 1,48 ¹	45,53 ± 1,03 ¹
Интенсивность окраски / Staining intensity, n (%)			
Низкая / Mild	24 (14,81) ^{2,3}	0	0
Умеренная / Moderate	60 (37,04) ^{2,3}	6 (15,00) ¹	5 (6,67) ¹
Высокая / High	78 (48,15) ^{2,3}	34 (85,00) ¹	25 (83,33) ¹

Примечания: ¹ – разница относительно группы 1 статистически достоверна, $p < 0,05$; ² – разница относительно группы 2 статистически достоверна, $p < 0,05$; ³ – разница относительно группы 3 статистически достоверна, $p < 0,05$.

Notes: ¹ – the difference with respect to group 1 was statistically significant, $p < 0.05$; ² – The difference with respect to Group 2 statistically significant, $p < 0.05$; ³ – Group 3 relative difference statistically significant, $p < 0.05$.

Почти все эпителиальные клетки железистого эпителия шейки матки имели рецепторы к эстрогенам ($74,80 \pm 2,37$ %, $78,51 \pm 1,92$ % и $82,13 \pm 2,59$ % соответственно по группам) и интенсивность окраски была высокой (86,42; 90,00 и 93,33 % соответственно). Достоверной разницы между группами по этим

показателям не зарегистрировано ($p > 0,05$). Рецепторы прогестерона были приблизительно у половины клеток эпителия желез, а именно: у $51,24 \pm 1,77$ % — в 1-й группе, $49,65 \pm 1,25$ % — во 2-й и $57,34 \pm 2,18$ % — в 3-й ($p > 0,05$). Интенсивность окраски, как и в случае с рецепторами эстрогенов, чаще всего была высокой (86,42; 90,00 и 93,33 % соответственно по группам) ($p > 0,05$). Следовательно, рецептивность железистых структур шейки матки у женщин с наличием рецидива доброкачественной патологии шейки матки не изменена и не отличается от таковой у здоровых женщин и женщин без рецидива доброкачественной патологии шейки матки. Соотношение процента клеток, которые имеют рецепторы к эстрогенам, и клеток, которые имеют рецепторы к прогестерону, в железах цервикального канала у всех женщин составляет приблизительно 1,5 : 1 (с колебаниями в пределах 1,2–1,9 : 1). При изучении уровня экспрессии рецепторов к половым гормонам в многослойном плоском эпителии выявлены существенные отличия. Так, количество позитивных клеток при исследовании эстрогеновых рецепторов ($74,80 \pm 2,37$ %, $78,51 \pm 1,92$ % и $82,13 \pm 2,59$ % соответственно по группам) и интенсивность их окраски (высокой была в 93,21; 97,50 и 100,00 % случаев соответственно) почти не отличались между группами ($p > 0,05$) и результат был подобен тому, который получили относительно железистого эпителия. Количество клеток с рецепторами к прогестерону в многослойном плоском эпителии в 1-й группе было в 4 раза ниже, чем во 2-й и 3-й группах ($11,72 \pm 2,15$ % в сравнении с $42,41 \pm 1,48$ и $45,53 \pm 1,03$ % соответственно) ($p < 0,05$).

В связи с этим соотношение эстрогеновых и прогестероновых рецепторов изменялось — приблизительно 6,5 : 1 (с колебаниями 5–7 : 1), в то время как у здоровых женщин и женщин без рецидива цервикальной патологии соотношение было такое, как для железистого эпителия (2 : 1). Интенсивность окраски у половины обследованных была низкой (14,81 %) и умеренной (37,04 %), тогда как у здоровых женщин она у большинства случаев была высокой (85,00 % — во 2-й группе, 83,33 % — в 3-й). При лейкоплакии шейки матки и паракератозе, выраженном койлоцитозе рецепторов к прогестерону не зарегистрировано или уровень критически низок.

Выводы

Изучение экспрессии рецепторов половых гормонов в эпителии шейки матки выявило снижение прогестероновых рецепторов в многослойном плоском эпителии у женщин репродуктивного возраста с рецидивом доброкачественной патологии шейки матки или вообще их отсутствие. Это дает возможность на стадии фоновых заболеваний шейки матки разработать комплексный подход к диагностике и лечению рецидивирующих доброкачественных заболеваний шейки матки с целью профилактики их перехода в предрак и рак шейки матки.

State of Receptor Apparatus of the Cervix in Recurrent Benign Pathology in Women of Reproductive Age

Pathological conditions of the cervix is the leading pathology in the structure of gynecological morbidity [1]. Benign diseases of the cervix considered as background processes. They increase the risk of malignant disease and disability, substantially reduce fertility [2]. From early detection and adequate treatment of background and precancerous cervical disease depend the decrease of cervical cancer (CC) incidence [1, 3]. Cervical cancer occupy second place in the world among cancer processes of reproductive organs, giving breast cancer. According to the WHO data worldwide each year are diagnosed nearly 500,000 cases of cervical cancer [1, 2]. According to the Ukrainian cancer register incidence of cervical cancer in Ukraine in 2003 was 17.7; in 2008 — 19.6 cases per 100,000 women; in 2009 — 20.4; 2011 — 21.8 [3].

According to the different authors data cervical cancer develops on the background of cervical erosion [4, 5].

To the problem of diagnosis and treatment of benign cervical disease are devoted large number of scientific researches, but there is no consensus about how to choose a method of treatment in young women [1, 6–8].

There are many theories of cervical pathology development: dyshormonal, immunological, inflammatory, traumatic etc. Today is recognized the dominant role of hormonal influences [1, 9–14]. At the same time there are conflicting data on the hormones concentration at different cervical pathology, especially benign. Some authors point to decreased synthesis estrogens and progesterone in patients with benign diseases with chronic adnexitis [9, 10]. While other researchers have found changes in levels of estrogen hormones only in patients with cervical erosion: moderate decrease of total estrogen level, a significant decrease of estriol, estrone, violations estrone/estradiol index in the early follicular and late luteal phase [12].

Hormone action is realized through specific receptors. There are a large amount of data on endometrial receptivity [15]. It is known that the quantity of progesterone and estrogen endometrial receptors decreases from uterus body to the cervix [15, 16]. At the same time, almost no available data about endo- and exocervix receptors, especially in presence of various benign conditions of the cervix. Information available in the literature is mainly concerned on precancerous lesions and cervical cancer [16]. Studies suggest that the number of estrogen receptors in healthy women higher than in patients with cervical dysplasia. Under pathological conditions of the cervix sex hormone receptors expression is changing. Significant decrease in receptors concentration occurs in dysplastic process, as well as in the presence of human papilloma virus [16].

For adequate treatment of pathological conditions of the cervix, preventing recurrence of benign diseases and their transition into cancer, in addition to routine studies (cytology, colposcopy, exceptions urogenital and papilloma virus infection, histology) is possible to conduct modern methods of diagnosis of the cervical pathology. They allow the development of preventive measures in the transition process from precancerous to cervical cancer. These include immunohistochemical study of sex hormones receptors expression.

Objective of the study — to investigate the state of the sex hormones receptor apparatus (estrogen and progesterone) in a squamous and glandular epithelium of cervix uteri in women of reproductive age with recurrent benign pathology.

Material and Methods

To achieve the goal were examined 162 reproductive age women (study group), which at an annual survey was diagnosed recurrence of benign cervical pathology. Were examined further 40 women who had a history of benign pathology of the cervix, but control examinations revealed no recurrence of the disease (group 2), and 30 gynecologically healthy women (group 3).

Expression of sex hormone receptors was evaluated at immunohistochemical study of biopsy material using murine monoclonal antibodies to estrogens (clones 6F11, Novocastra) and progesterone (clones 312, Novocastra). Visualization of primary antibodies was performed with using a highly sensitive detection system (the polymer DAKO Envision Flex+). Microscopy and morphometric studies were performed on a microscope Olympus AX70 Provis (Olympus, Japan) using an image analysis program Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Germany) according to the manufacturer's software. Were counted positively stained cells in the glands (brown nuclear staining) in three fields of view and were calculated the percentage of positive cells in relation to all cells of glands and squamous cells. The calculation was performed at no less than 1000 of the cellular elements. Expression of sex hormone receptors was determined in the first phase of the menstrual cycle (days 7–10).

Statistical analysis was carried out in the program Excel. Data are presented as mean values and proportions. We used Student's t-test and χ^2 . The difference was considered significant at $p < 0.05$.

Results of the Study and Their Discussion

Significant differences in age between groups were not registered (28.41 ± 1.67 years; 29.33 ± 1.17 years and 28.47 ± 0.93 years, respectively) ($p > 0.05$).

Expression of progesterone and estrogen receptors was determined in I phase of the menstrual cycle. Number of cells that stained with percentage and degree of intensity of the color was estimated (Table 1).

Almost all of the epithelial cells of the glandular epithelium of the cervix had estrogen receptors ($74.80 \pm 2.37\%$; $78.51 \pm 1.92\%$ and $82.13 \pm 2.59\%$) and intensity of the color was high (86.42, 90.00 and 93.33 %, respectively). Though, significant differences between the groups on these indicators are not found ($p > 0.05$).

Progesterone receptors were found approximately in half of the epithelial cells of the glands: $51.24 \pm 1.77\%$ in group 1; $49.65 \pm 1.25\%$ — in the 2nd and $57.34 \pm 2.18\%$ — in the third ($p > 0.05$). The intensity of staining, as in the case of estrogen receptors, in most cases was high (86.42, 90.00 and 93.33 %, respectively) ($p > 0.05$).

Thus receptivity of glandular structures of the cervix in women with recurrent benign cervical pathology was not changed and was different from that in healthy women and women without recurrence of benign cervical pathology.

The percentage ratio of cells which have estrogen receptors to those that have progesterone receptors in the cervical glands in all women was about 1.5 : 1 (with variation within 1.2–1.9 : 1).

The study of the level of expression of sex hormones receptors in the squamous epithelium revealed significant differences. So the number of cells with estrogen receptors (74.80 ± 2.37 %; 78.51 ± 1.92 % and 82.13 ± 2.59 %, respectively) and staining intensity (high staining intensity was 93.21, 97.50 and 100.00 %, respectively) almost did not differ between groups ($p > 0.05$) and the result was similar to that obtained with respect to the glandular epithelium.

The number of cells with progesterone receptors in the squamous epithelium in group 1 was 4 times lower than in the 2nd and 3rd group (11.72 ± 2.15 % in comparison with 42.41 ± 1.48 % and 45.53 ± 1.03 %, respectively) ($p < 0.05$). In this regard, the ratio of estrogen and progesterone receptor becomes about 6.5 : 1 (with variations 5–7 : 1) while in healthy women and women without recurrence of cervical pathology ratio was the same as in the glandular epithelium (2 : 1). The staining intensity in half women from group 1 was low (14.81 %) and moderate (37.04 %), whereas in healthy women in most cases it was high (85.00 % in group 2 and 83.33 % — in 3). It should be noted, that progesterone receptors were absent or its level was critically low in cervical leukoplakia, parakeratosis and koilocytosis sites.

Conclusions

Study of sex hormone receptors expression in the cervix uteri epithelium revealed the decreasing in number of progesterone receptor in the squamous epithelium in women with recurrent benign cervical pathology. This gives the opportunity to develop a comprehensive approach to the treatment of recurrent benign cervical disease in order to prevent their transition to precancer and cancer of the cervix.

Список литературы

1. Патология шейки и тела матки: Руководство для врачей / Под ред. проф. Е.В. Коханевич. — Нежин: Гидромакс, 2009. — 352 с.
2. Фонові та передракові захворювання шийки матки на тлі папіломавірусної інфекції: діагностика, лікування та профілактика: монографія / Чайка В.К., Носенко О.М., Апанасенко Н.О. — Донецьк: Ноулідж, 2013. — 134 с.
3. Рак в Україні 2011–2012. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 14. — Київ, 2012. — 120 с.
4. Волошина Н.Н. Организация скрининга рака шейки матки в Украине / Н.Н. Волошина // Тезисы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика — проблемы и перспективы». — М., 2011. — 145 с.
5. Русакевич П.С. Цервикальная эктопия: производственно–практическое издание / П.С. Русакевич, Р.В. Гришанович. — Минск: Зималето, 2011. — 96 с.
6. Кольпоскопия в диагностике заболеваний гениталий / С.И. Роговская, Т.Ф. Татарчук, Н.М. Подзолкова: Учебное пособие. — Москва; Киев, 2011. — 32 с.
7. Эктопии и эрозии шейки матки В.Н. Прилепская, Е.Б. Рудакова, А.В. Кононов. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 93 с.
8. Determinants of cervical ectopia and of cervicitis: age, oral contraception, specific cervical infection, smoking, and douching / Critchlow C.W., Wolner Hanssen P., Eschenbach D.A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 534–543.
9. Возрастные особенности патологии шейки матки / Е.Б. Рудакова, О.Ю. Панова, И.Р. Вотрина // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 24–28.
10. Русакевич П.С. Системный патогенетический подход к диагностике и лечению доброкачественных (фоновых) и предраковых заболеваний шейки матки / П.С. Русакевич. — Минск: Полифакт, 2005. — 268 с.
11. Лейкоплакия шейки матки, ассоциированная с ВПЧ–инфекцией / Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Шилиев А.Ю. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 4. — С. 108–110.
12. Зуб В.О. Фактори ризику розвитку патології шийки матки: сучасні підходи до діагностики та лікування / В.О. Зуб, Ю.М. Шель // Здоровье женщины. — 2004. — Т. 2, № 18. — С. 39–41.

13. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus / Gonzalez Sanchez J.L., Chavez Brambila J., Roman M. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97(4). — P. 621–4.
14. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
15. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells / [Jeng M.-H., Shupnik M. A., Bender T.P., Santen R. J.] // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 139. — P. 4164–4174.
16. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в нормальных и опухолевых тканях шейки матки / Т.Е. Белокриницкая, Ю.Н. Пономарева, В.Н. Ломнева [и др.] // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* — 2005. — Т. 39, № 1. — С. 143–147.