

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ЧУМАК ЗІНАЇДА ВАСИЛІВНА

УДК 618.145-007.61-006.6:612.262-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

МІКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНИННІ, КЛІТИННІ ТА ЕНДОКРИННІ  
ФАКТОРИ В РОЗВИТКУ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ В  
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

14.01.01 - акушерство та гінекологія

22 – Охорона здоров'я (222 – медицина)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ З. В. Чумак

Науковий консультант Шаповал Микола Віталійович, д-р мед.н., професор

Одеса - 2021

## АНОТАЦІЯ

Чумак З. В. Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – «Акушерство та гінекологія». Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота виконана з метою зниження частоти розвитку гіперпластичних процесів у перименопаузальному періоді шляхом впровадження в практичну діяльність лікарів імуногістохімічних та молекулярно-генетичних методів діагностики, оцінки перспективи перебігу патологічного стану на рівні мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів розвитку.

Гіперпроліферативні процеси (ГПП) ендометрія, за даними різних публікацій, становлять від 15 до 50 % частоти захворюваності. Така варіабельність показників залежить від суттєвих факторів: віку, спадкового репродуктивного анамнезу, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах та впливу, що провокує розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції й ятрогенних чинників.

На підставі результатів ретроспективного аналізу 2196 висновків Одеського обласного патологоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення було виявлено, що найбільш проблематичною когортою жінок є пацієнтки перименопаузального періоду. В даній віковій категорії було виявлено 15,31 % гіперплазії ендометрія (ГПЕ) та 1,42 % розвитку атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ), вперше були представлені епізоди розвитку аденокарцином ендометрія з наступним збільшенням їхньої кількості в постменопаузальному періоді.

Подальший аналіз встановив слабкокореляційний зв'язок між розвитком АГЕ та середньою тривалістю світлового дня, що становило  $r=0,41$ . Даний факт підтверджує наявність взаємозв'язку між процесами, що відбуваються в природі, та появою патологічних проявів в ендометріальній тканині.

В подальшому було проведено проспективне дослідження пацієток: група із 458 жінок, що перебували у пізньому репродуктивному, перименопаузальному та постменопаузальному періоді, з метою визначення наявності патологічних змін з вік-залежною патологією ендометріальної тканини та можливих варіантів перебігу даного проліферативного стану ендометрія.

Для обґрунтування вибору перебігу захворювання брали до уваги вік, що в наших дослідженнях становив ( $46,56 \pm 0,58$ ) року в групах контролю, в групах з ГПЕ – ( $47,22 \pm 0,40$ ) року та з АГЕ – ( $46,90 \pm 0,48$ ) року. При виділенні вікових категорій спостерігався феномен «перетину», коли статистичні відмінності між пізнім репродуктивним та перименопаузальним віком, а також пери- та постменопаузальним віком були відсутні ( $p > 0,05$ ).

Особлива увага приділялася репродуктивним планам, ступеню прояву активності гіперплазії, її масивності, перспективі малігнізації. Певного значення надавали репродуктивному та сімейному анамнезу по жіночій лінії з метою виявлення патологічних тенденцій та проявів. Відомо, що гіперплазія являє собою гетерогенну групу залозистої проліферації, деякі її форми є попередниками карциноми ендометрія.

При вивченні розповсюдження патологічного процесу та його діагностиці було проаналізовано використання УЗД та МРТ при даних патологічних станах: для МРТ специфічність – 75,00 %, чутливість – 90,48 %; для УЗД специфічність – 72,41 %, чутливість – 79,23 %. Означені результати підтверджують переваги в складних діагностичних ситуаціях використання МРТ-діагностики.

Дифузні гіперпластичні процеси ендометрія привертають інтерес дослідників до даної проблеми, зумовлений здатністю як до самостійного одужання, рецидивування, так і до малігнізації. В економічно розвинутих

країнах рак ендометрія (РЕ) лідирує в структурі онкогінекологічної патології, з чим пов'язано вивчення різних етіопатогенетичних механізмів його розвитку, перспективи перебігу та оптимізації зон обмеження.

Основна диференційна діагностика ГПЕ базується не лише на морфологічних даних, але і на використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних, імуноцитологічних методик, гібридизації *in situ*, лазерної мікродисекції, молекулярно-генетичних та мікрочіпових технологій та застосуванні інших досліджень, при яких вивчаються білки, що регулюють апоптоз і мітотичну активність, гени-супресори і промотори пухлин, фактори росту та їх рецептори, інтерлейкіни, цитокіни та інші регуляторні системи на клітинному рівні. Пошук нових високоінформативних маркерів, особливо на ранніх стадіях перебігу захворювання та діагностики процесів ендометріальної тканини, залишається актуальним і може мати істотне практичне значення в формуванні як груп ризику розвитку патології ендометрія, так і визначення перспективи терапевтичного чи хірургічного методів лікування, використання додаткових лікувальних методів.

При розвитку проліферативних процесів у тканині ендометрія та процесах малігнізації механізми поділу клітин переважають над елімінацією, які досить різняться або за рахунок активації процесів проліферації, або при пригніченні процесів запрограмованої загибелі клітин чи при їх спільних порушеннях, що утворюють клітини, здатні в наступному виявляти автономність та іммуорталізацію.

Часто в науковій літературі представлені дані щодо вивчення маркера проліферативної активності, яким є рівень експресії ядерного протеїну Ki-67. Результати проведеного нами імуногістохімічного дослідження підтвердили наявність проліферативної активності в епітеліальних клітинах при ГПЕ та АГЕ. В групі жінок з ГПЕ в перименопаузальному періоді Ki-67 становив 12,90 (H=13,00±0,85), при АГЕ відносна частота виявлення проліферативних змін була більш значною – 46,55 (H=81,00±8,24).

Наявність посиленої проліферативної активності була характерна при співвідношенні Ki-67 із маркерами активності або інгібіції апоптозної спрямованості клітин в ендометріальній тканині. Апоптоз – це генетично регульована смерть клітини, що виникає при невідновному пошкодженні ДНК. Процеси активації апоптозу супроводжують мітотичну активність клітин. Подальша доля дочірних клітин залежить від активаторів або інгібіторів запрограмованої загибелі.

Поліфункціональний білок p53 являє собою ядерний транскрипторний фактор, однією з функцій якого є блокування мітотичного циклу клітин та індукція апоптозу. В перименопаузальному періоді виявлення даного білка (p53) в групах з ГПЕ було дещо вище, ніж у контрольній: 9,68 (H=10,00±1,00), але цей показник значно зростав при АГЕ: 47,46 (H=63,00±3,66). Переважання змін було більш суттєвим в епітеліальних клітинах ендометрія, проте сам протеїн p53 є досить нестійким і в тканинах швидко деградує, тому для підтвердження наших результатів викликав інтерес розподіл протеїну bcl-2 як інгібітора процесів апоптозної активності.

Результати проведеного аналізу доводять наявність в перименопаузальному періоді зростання рівня даного білка bcl-2, особливо при АГЕ, що становило 13,79 (H=24,00±0,98), а при ГПЕ – 11,29 (H=11,00±1,11) відповідно, при зниженні процесів запрограмованої загибелі клітин, що підтверджує наявність процесів гіперпроліферації на тлі знижених показників апоптозної активності.

В сучасних дослідженнях в розвитку ГПП досить велике значення надається незбалансованій естрогеновій стимуляції. Вважається, що надмірна естрогенова стимуляція може супроводжуватися підвищенням мітотичної активності клітин, яка призводить до проліферативної активності. В медичній практиці розроблено та запропоновано варіанти гормонального лікування, що базувалися на наявності естрогенових, прогестеронових і ГнРГ-рецепторів: прогестагени, антиестрогени, агоністи ГнРГ, інгібітори ароматази; ведуться розробки інших фармакологічних засобів впливу на ендометріальну тканину.

Аналіз результатів роботи вивчення рецепторного стероїдного стану ендометріальної тканини, пов'язаного з віком жінки та патологією ендометрія, свідчить про дизгормональний стан, який супроводжується зниженням прогестеронової рецепції на тлі відносної або абсолютної гіперестрогенії. Переважання рецепторного статусу в перименопаузальному періоді супроводжується станом естрогенових рецепторів (ER)  $249,22 \pm 5,34$  на рівні прогестеронових рецепторів (PR)  $203,12 \pm 4,46$  при ГПЕ в епітеліальних клітинах, а при АГЕ – ER  $269,02 \pm 13,21$  на рівні PR  $251,18 \pm 9,12$ , що свідчить про наявність прогестеронової рецепторної недостатності для компенсації патологічного процесу. Аналогічні зміни були виявлені в постменопаузальному періоді, що свідчить про наявність додаткових механізмів, які мають здатність запускатися при розвитку патологічних проявів.

Проведені дослідження присвячені мікроциркуляторно-тканинній теорії як новій парадигмі розвитку ГПП, в якій певна роль надається молекулярним механізмам контролю регулювання гомеостазу кисню. Питання про те, про- чи антиапоптозним є вплив гіпоксії, залишається не вирішеним, оскільки відомо, що клітини, які потрапили в стан недостатньої оксигенації, можуть загинути внаслідок апоптозу, некрозу або іморталізуватися. При вивченні ступеня оксигенації тканини нами було виявлено, що порівняно з групами контролю показник Hif-1 $\alpha$  свідчив про наявність гіпоксичних станів при розвитку проліферативних змін ендометрія, що відповідало при ГПЕ ( $1,27 \pm 0,05$ ) у. о. а. та при АГЕ ( $2,09 \pm 0,07$ ) у. о. а. в перименопаузальному віці відносно групи контролю – ( $1,25 \pm 0,05$ ) у. о. а. Наведені результати свідчать, що Hif-1 $\alpha$  має головні регуляторні здатності при гіпоксії, чітко може впливати на інші маркери тканинної та клітинної регуляції. Особливу увагу слід приділяти пацієнткам постменопаузального віку, в яких Hif-1 $\alpha$  зростає і сягає при АГЕ ( $2,12 \pm 0,07$ ) у. о. а., що свідчить про наявність більш значних гіпоксичних проявів у ендометріальній тканині.

Проводили вивчення гіпоксичних маркерів та їх впливу на існування ангиогенного фактора росту VEGF, який може сприяти забезпеченню адаптації

клітин до умов із зниженою оксигенацією. Індукція експресії гена VEGF в клітинах ендометрія відбувається як через залежний від Hif-1 $\alpha$  механізм, так і через гормонально-рецепторну систему, пов'язану з естрогенами.

Аналіз представлених результатів дисертаційної роботи свідчить про експресію VEGF в перименопаузальному віці при ГПЕ ( $3,43\pm 0,09$ ) у. о. а. та при АГЕ ( $3,51\pm 0,10$ ) у. о. а., що на пряму доводить наявність активованого ангиогенезу в групах дослідження. Детальний аналіз підтверджує існування в деяких випадках зниження ангиогенезу, особливо при зростанні та виявленні в постменопаузальному періоді, можливо, це є додатковим механізмом запуску рецидивування або негативних змін в ендометрії при проведенні та моніторингу пацієнток. Потенційно більш виражений стимулювальний вплив гіпоксичного стану виникає при поєднанні додаткових факторів ризику, наявності системних проявів метаболічного синдрому, а також при повторних травматичних ушкодженнях ендометрія.

Ангиогенез стимулюється, коли метаболічні потреби перевищують перфузійну здатність вже існуючих судин, в фізіологічних умовах дані процеси проходять з помірною інтенсивністю й активуються для регенерації пошкоджених тканин, каналізації тромбів, при циклічних змінах в яєчниках, проліферації ендометрія, рості ембріональних та постнатальних тканин, що може бути пов'язано з гормональною стимуляцією, або як відповідь на ішемію. При виникненні патологічних змін в тканині процеси ангиогенезу запускаються й існують, але на певних етапах включається патологічний ангиогенез, що сприяє живленню тканини і клітин при пухлинному процесі.

Аналіз результатів зв'язку маркера Hif-1 $\alpha$  та IGF-I представляє дані про незначні зміни, що виникають на рівні ендометрія в тканинних процесах, показує зв'язок з маркерами інсуліноподібного фактора росту та попередньо встановлений зв'язок з порушеннями НОМА-IR.

При встановленому наростанні гіпоксичного стану виникає тісна кореляція ( $r=0,73$ ) із рівнем інсулінорезистентності, при паралельній зворотній динаміці з показником IGF-I, показники якого мають тенденцію до зниження з віком ( $r=-$

0,63), у пацієток з АГЕ даний показник має тенденцію до зростання ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ). Дані маркери можуть свідчити про рецидивування, а також малігнізацію тканини.

Невід'ємною рисою, характерною для росту пухлинного процесу, є наявність необмеженого реплікативного потенціалу клітин (подолання «ліміту Хейфліка»), який пов'язується з експресією теломерази – фермента, що добудовує втрачені в процесі реплікації теломерні повтори. Більшість соматичних клітин не експресують теломеразу, здатність активувати теломеразу виявлено в 85 % пухлин, що сприяє підтриманню довжини теломери та іморталізації клітини.

В результаті проведеного дослідження в контрольних групах в ендометріальній тканині встановлено зниження активності теломерази та вкорочення теломер з віком. Подальше вивчення довело зміну активності теломерази при розвитку патологічних проліферативних процесів в ендометріальній тканині, що відповідало при ГПЕ в перименопаузальному періоді ( $1,31\pm 0,04$ ) о. а. та при АГЕ ( $1,35\pm 0,07$ ) о. а. з наступним зростанням в постменопаузальному періоді. При вивченні довжини теломери було також встановлено зміни в зростанні довжини, проте не кореляційні. Подальше вивчення даних показників свідчить про перспективу використання для практичної медицини активності експресії теломерази, з метою визначення подальшого захворювання і перебігу патологічного процесу.

Представлені результати дозволяють спрямувати тактику лікаря максимально адекватно щодо збереження якості життя пацієток, для чого в сучасній медичній практиці було розроблено досить багато критеріїв оцінки. Нами була використана оцінка метаболічних показників у жінок з хірургічною менопаузою, їх психоемоційного стану відносно післяопераційного періоду, а також перспективи виникнення менопаузальних змін.

Аналіз даних роботи представив результати, що проведення гістеректомії в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періодах сприяє підвищенню атерогенних та зниженню антиатерогенних фракцій крові, при зростанні маси тіла з переважанням абдомінального розподілення жирової



тканини. Відповідні встановлені зміни показують схильність до розвитку захворювань з метаболічними порушеннями.

На думку багатьох дослідників, в психіатричні клініки звертається вдвічі більше пацієток після гінекологічних оперативних втручань, порівняно з іншими операціями. Для оцінки даного статусу було проведено психологічний контроль пацієток після хірургічних втручань, де було встановлено зниження якості життя пацієток в 2,86 разу відносно групи контролю. Вивчаючи якість життя та його оцінку згідно з професійними анамнестичними та соціальними факторами, виникає можливість визначити перспективи перебігу подальшого стану пацієтки.

З метою оцінки перспективи перебігу захворювання, рецидивування, а також несприятливої можливості захворювання нами була розроблена математична модель для з'ясування прогнозу та визначення спрямованої тактики ведення пацієток з урахуванням факторів, що є провокуючими в розвитку патологічних станів ендометрія. В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

$$p = \frac{1}{1 + e^{b_0 + \sum b_i x_i}}$$

де  $b_0$  – зсув;  $b_i$ ,  $x_i$  – коефіцієнти при відповідних змінних.

Одержано наступне рівняння:

$$X = 0,27 + 0,03A - 0,01age + 0,13Hif1\alpha - 0,01VEGF + 0,11IGF + 0,06Ki67 - 0,18bcl2 - 0,05p53 - 0,17ERs + 0,05ER - 0,08PRs - 0,12PR - 0,08T + 0,10tel + 0,11НОМА-IR - 0,02BMI + 0,27abortion + 0,20history$$

Отримані дані математичної моделі дозволяють стратифікувати пацієнтів залежно від гістологічної форми та представлених маркерів до груп із рецидивуванням та онкологічною настороженістю.

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ, АТИПОВА ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ, KI-67, P53, BCL-2, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, IGF-1, ТЕЛОМЕРА, ТЕЛОМЕРАЗА.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с.
2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, Дерішов ВВ, Дерішов СВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.
3. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціації акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9.
4. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Манасова ГС. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9.
5. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗВ, Манасов ММ, Казаренко ОН. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61.
6. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71.
7. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8.
8. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61.
9. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. Здоров'є жінчини. 2012;(1):185-7.

10. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Єрмоленко ТО. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. *Здоровье женщины*. 2012;(8):139-41.

11. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Істерін МС. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. *Одес. мед. журн*. 2013;(5):68-74.

12. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2014;(1):57-63.

13. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Істерін МС. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. *Одес. мед. журн*. 2014;(2):66-70.

14. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. *Вісн. морфології*. 2015;(2):547-52.

15. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Зелінський ОО, Манасова ГС, Кухар НМ. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії. *Здоровье женщины*. 2015;(9):78-81.

16. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Артеменко ВВ. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2017;7(2):170-5.

17. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломеразы в клітинах ендометрія. *Одес. мед. журн*. 2017;(2):31-5.

18. Чумак ЗВ. Частота выявления гиперпластических процессов эндометрия и циркадный ритм. *Вісн. морської медицини*. 2017;3:67-70.

19. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, Zhovtenko OV. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і*

гінекології. 2020;(1):108-13.

20. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. Воен. медицина. Беларусь. 2015;(1):61-3.

21. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, Кухар НН, Жовтенко ОВ. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. Воен. медицина. Беларусь. 2017;(1):107-10.

22. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(1):449-59.

23. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(5):235-43.

24. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A98.

25. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A106.

26. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>

27. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):81-9. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>

28. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>

29. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol.* 2020;5(55):48-2.

30. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с.

31. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с.

32. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с.

33. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.

34. Зелінський ОО, Шаповал МВ, Руденко ІВ, Чумак ЗВ, Шпак ІВ. Спосіб прогнозування віку настання менопаузи: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я №045-2014. Київ; 2014. 4 с. (Акушерство та гінекологія; вип. 12).

35. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3.

36. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов

эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 centry: fundamental science and technology. Материалы 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41.

37. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6.

38. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3.

39. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70.

40. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208.

41. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Белорусь. Минск; 2018. с. 259-60.

42. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.

43. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina

N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.

44. Artyomenko V, Kozhukhar A, Shapoval N, Chumak Z, Mnih L, Nastradina N. The basic laparoscopic skills long-term survival: new prediction scale. In: ICERI2019 Proceedings. 12th annual International Conference of Education, Research and Innovation; 2019 Nov 11-13; Seville, Spain. Seville; 2019. p. 3047-56.

45. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.

## ANNOTATION

Chumak Z.V. Microcirculatory-tissue, cellular and endocrine factors in the development of proliferative processes of the endometrium in the perimenopausal period.- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences on a specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology". Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The defense will take place in the specialized scientific council D 41.600.02 at the Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The dissertation is performed in order to reduce the frequency of hyperplastic processes in the perimenopausal period by introducing into the practice of doctors immunohistochemical and molecular genetic methods of diagnosis, assessment of the prospects of the pathological condition at the level of microcirculatory, cellular and endocrine factors.

Hyperproliferative processes of the (HPP) endometrium, according to various publications, range from 15% to 50% of the incidence. This variability of indicators depends on significant factors: age, hereditary reproductive history, environmental, medical and social health problems in different countries and the impact that provokes the development of cancer, especially endocrine regulation and iatrogenic factors.

Based on the results of a retrospective analysis of 2196 conclusions of the Odessa Regional Pathological Bureau of the Pediatric and Gynecological Department, it was found that the most problematic cohort of women are patients of the perimenopausal period. In this group, 15.31% of endometrial hyperplasia (HE), 1.71% and 1.42% of atypical conditions (AHE) were detected, and episodes of endometrial adenocarcinoma were presented for the first time, followed by an increase in their number in the postmenopausal period.

Further analysis established a weakly correlated relationship between the development of AHE and the average length of daylight, which was  $r = 0.41$ , this fact



confirms the relationship between processes that occur in nature and the appearance of pathological manifestations in endometrial tissue.

Subsequently, a prospective study of patients in a group of 458 women, representing the late reproductive, perimenopausal and postmenopausal periods, was conducted to determine the presence of pathological changes with age-dependent pathology of endometrial tissue and possible variants of this proliferative endometrial condition.

To justify the choice of the course of the disease are taken into account: age, which in our studies was  $46.56 \pm 0.58$  years in control groups, in groups with HE -  $47.22 \pm 0.40$  years and with AHE -  $46.90 \pm 0.48$  years old, when distinguishing age categories, the phenomenon of "intersection" was observed, when statistical differences between late reproductive and perimenopausal age, as well as peri- and postmenopausal age were absent ( $p > 0.05$ ).

Particular attention is paid to reproductive plans, the degree of manifestation of hyperplasia activity, its massiveness, the prospects of malignancy. Some importance was attached to the reproductive and family history of the female line in order to identify pathological trends and manifestations. It is known that hyperplasia is a heterogeneous group of glandular proliferation and some of its forms are precursors of endometrial carcinoma.

When studying the spread of the process and its diagnosis, the use of ultrasound and MRI in these pathological conditions was studied, which was for MRI specificity - 75.00%, sensitivity - 90.48%, for ultrasound sensitivity was 79.23%, specificity - 72.41 %. These results confirm the presence in complex diagnostic situations of using MRI diagnostics for implementation.

Diffuse hyperplastic processes of the endometrium arouse the interest of researchers in this problem, which is due to the ability to self-healing, recurrence, and malignancy. In economically developed countries, endometrial cancer (EC) occupies a leading position in the structure of oncogynecological pathology, which is associated with the study of various etiopathogenetic mechanisms of its development, prospects and optimization of border areas.

The main differential diagnosis of HE is based not only on morphological data, but also on the use of various modern biochemical, immunohistochemical, immunocytological techniques, in situ hybridization, laser microdissection, molecular genetic and microchip technologies and the use of other studies studying proteins that regulate apoptosis and mitotic activity, genes - tumor suppressors and promoters, growth factors and their receptors, interleukins, cytokines and other regulatory systems at the cellular level. The search for new highly informative markers, especially in the early stages of the disease and diagnosis of endometrial tissue processes, remains relevant and can be of great practical importance in forming risk groups for endometrial pathology and determining the prospects of therapeutic or surgical treatments, the use of additional treatments.

With the development of proliferative processes in endometrial tissue and malignancy, the mechanisms of cell division predominate over elimination, which are quite different, either by activating proliferation processes, or by suppressing the processes of programmed cell death or their combined disorders, forming cells capable of subsequently .

Data on the study of the marker of proliferative activity, which is the level of expression of the Ki-67 nuclear protein, are often presented in the scientific literature. The results of our immunohistochemical study confirmed the presence of proliferative activity in epithelial cells in HE and AHE. In the group of women with HE in the perimenopausal period, Ki-67 was 12.90 (H 13.00  $\pm$  0.85), the relative frequency of detection of proliferative changes was more significant in AHE, which was for Ki-67 46.55 (H 81, 00  $\pm$  8.24).

The presence of enhanced proliferative activity was characteristic when compared with markers of activity or inhibition of apoptotic orientation of cells in endometrial tissue. Apoptosis, as a genetically regulated cell death that occurs with irreversible DNA damage. The processes of apoptosis activation accompany the mitotic activity of cells. The subsequent fate of daughter cells depends on activators or inhibitors of programmed death.

Polyfunctional protein p53 is a nuclear transcriptional factor, one of the functions of which is to block the mitotic cycle of cells and induce apoptosis. In the perimenopausal period, the detection of this protein in groups with HE was slightly higher than in the control and was for p53 9.68 (H 10.00  $\pm$  1.00), but was marked by a significant increase in AHE, which corresponded to p53 47.46 (H 63,00  $\pm$  3.66), the predominance of changes was more significant in endometrial epithelial cells, but the p53 protein itself is quite unstable and degrades rapidly in tissues, so to confirm our results it was of interest to distribute bcl-2 protein as an inhibitor of apoptotic activity.

The results of the analysis prove to us the presence in the perimenopausal period of growth of this protein bcl-2, especially in AHE, which was up to 13.79 (H 24.00  $\pm$  0.98), and in HE - 11.29 (H 11.00  $\pm$  1,11), respectively, with a decrease in the processes of programmed cell death, which confirms the presence of hyperproliferative processes against the background of reduced apoptotic activity.

In modern studies in the development of HPP is of great importance unbalanced estrogen stimulation, it is believed that their excessive stimulation may be accompanied by increased mitotic activity of cells, which leads to proliferative activity []. In medical practice, hormonal treatment options based on the presence of estrogen, progesterone and GnRH receptors have been developed and proposed: progestogens, antiestrogens, GnRH agonists, aromatase inhibitors, and other pharmacological agents affecting endometrial tissue are being developed.

Analysis of the results of the study of the steroid state of endometrial tissue associated with the age of the woman and the pathological condition of the endometrium indicates a dyshormonal state, which is accompanied by a decrease in progesterone reception on the background of relative or absolute hyperestrogenism. The predominance of receptor status in the perimenopausal period is accompanied by a state of ER 249.22  $\pm$  5.34 at the level of PR 203.12  $\pm$  4.46 at HE in epithelial cells, and at AHE was ER 269.02  $\pm$  13.21 at the level of PR 251.18  $\pm$  9.12, indicating the presence of progesterone receptor deficiency to compensate for the pathological process. Similar changes were presented in the postmenopausal period, which indicates

the presence of additional mechanisms that have the ability to trigger the development of pathological manifestations.

The research is devoted to the microcirculatory-tissue theory as a new paradigm of HPP development, in which a certain role is given to molecular mechanisms of control of oxygen homeostasis regulation. The question of whether or not the anti-apoptotic effect of hypoxia remains unresolved, as it is known that cells that are in a state of insufficient oxygenation can die by apoptosis, necrosis, or immortalize. The study of the degree of tissue oxygenation, we found that in comparison with the control groups, the Hif-1 $\alpha$  index indicated the presence of hypoxic conditions in the development of proliferative changes of the endometrium, and corresponded to a HE of  $1.27 \pm 0.05$  USD. and at AHE  $2.09 \pm 0.07$  USD. at perimenopausal age according to the control group  $1.25 \pm 0.05$  USD These results suggest that Hif-1 $\alpha$  has major regulatory abilities in hypoxia, and may clearly affect other markers of tissue and cellular regulation. Particular attention should be paid to patients of postmenopausal age in whom Hif-1 $\alpha$  increases and reaches at AHE  $2.12 \pm 0.07$  USD, which indicates the presence of more hypoxic manifestations in endometrial tissue.

Study of hypoxic markers and their effect on the existence of angiogenic growth factor VEGF, which may contribute to the adaptation of cells to conditions with reduced oxygenation. Induction of VEGF gene expression in endometrial cells occurs both through a Hif's dependent mechanism and through an estrogen-related hormone receptor system.

The analysis of the presented results of the dissertation work shows the expression of VEGF in the perimenopausal age at HE  $3.43 \pm 0.09$  USD, and at AHE  $3.51 \pm 0.10$  USD, which directly proves the presence of activated angiogenesis in study groups. Detailed analysis confirms the presence in some cases of reduced angiogenesis, especially during growth and detection in the postmenopausal period, perhaps this is an additional mechanism to trigger recurrence or adverse changes in the endometrium during the conduct and monitoring of patients. Potentially more pronounced stimulating effect of a hypoxic condition arises at a combination of additional risk

factors, existence of system manifestations of a metabolic syndrome, and also at repeated traumatic injuries of an endometrium.

Angiogenesis is stimulated when metabolic needs exceed the perfusion capacity of existing vessels, in physiological conditions these processes are moderate in intensity and are activated for regeneration of damaged tissues, blood clot drainage, cyclic changes in the ovaries, endometrial proliferation, postnatal growth and are associated with hormonal stimulation, or in response to ischemia. When pathological changes in the tissue occur, the processes of angiogenesis are started and exist, but at certain stages pathological angiogenesis is activated, which promotes the digestion of tissue and cells during the tumor process.

Analysis of the results of the association of the marker Hif-1 $\alpha$  and IGF-I presents data on minor changes that occur at the level of the endometrium in tissue processes and shows the relationship with markers of insulin-like growth factor and a previously established association with HOMA-IR disorders.

At the established increase of a hypoxic condition there is a close correlation ( $r = 0,73$ ) with level of insulin resistance, at parallel return dynamics with the IGF-I indicator which indicators have a tendency to decrease with age ( $r = -0,63$ ), at patients with AGE this indicator tends to increase ( $r = 0.58, p < 0.05$ ). These markers may indicate recurrence, as well as options for tissue malignancy.

An integral feature of tumor growth is the presence of unlimited cell replication potential (overcoming the Hayflick limit), which is associated with the expression of telomerase, an enzyme that completes telomere repeats lost during replication. Most somatic cells do not express telomerase, the ability to activate telomerase is found in 85% of tumors, which helps maintain telomere length and cell immortalization.

As a result of the study, a decrease in telomerase activity and shortening of telomeres with age was found in control groups in endometrial tissue. However, further study of the data is characterized by changes in telomerase activity, with the development of pathological proliferative processes in endometrial tissue, which corresponded to HE in the perimenopausal period of  $1.31 \pm 0.04$  o.a. and at AHE  $1.35 \pm 0.07$  o.a. with subsequent growth in the postmenopausal period. In the study of

telomere length, changes in length increase were also found, but not correlated. Further study of these indicators indicates the prospect of using for practical medicine the activity of telomerase expression, in order to determine the further disease and the course of the pathological process.

The presented results allow to direct the doctor's tactics in the most adequate approach to maintaining the "quality" of life of patients, for which in modern medical practice many evaluation criteria have been developed. We used the assessment of metabolic parameters in women with surgical menopause, as well as the assessment of their psycho-emotional state in relation to the postoperative period, as well as the prospects for menopausal changes.

Analysis of these data presented the results that hysterectomy in the late reproductive and perimenopausal periods increases atherogenic and reduced antiatherogenic blood fractions, with increasing body weight with the predominance of abdominal fat distribution. Appropriate established changes show a predisposition to the development of diseases with metabolic disorders.

According to many researchers, it has been found that 2 times more patients go to psychiatric clinics after gynecological surgeries. To assess this status, psychological control of patients after surgery was performed, where it was found that the "quality" of life of patients decreased by 2.86 times than in the control group. By studying the quality of life and its assessment according to professional anamnestic and social factors, there is an ability to determine the prospects for the further condition of the patient.

In order to assess the prospects of the disease, recurrence, as well as the unfavorable possibility of the disease, we developed a mathematical model to clarify the prognosis and determine the direction of management of patients, taking into account the factors that provoke the development of pathological conditions of the endometrium. regression:

$$p = \frac{1}{1 + e^{b_0 + \sum b_i x_i}}$$

where  $b_0$  is the offset,  $b_i$ ,  $x_i$  are the coefficients for the corresponding variables

the following equation is obtained:

$$X = 0.27 + 0.03A - 0.01age + 0.13Hif1\alpha - 0.01VEGF + 0.11IGF + 0.06Ki67 - 0.18bcl2 - 0.05p53 - 0.17ERs + 0.05ER - 0.08PRs - 0.12PR - 0.08T + 0.10tel + 0.11HOMA-IR - 0.02BMI + 0.27abortion + 0.20history$$

The obtained data of the mathematical model allow to stratify patients depending on the histological form and the presented markers to groups with recurrence and oncological vigilance.

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, KI-67, P53, BCL-2, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, IGF-1, TELOMERE, TELOMERASE.

#### LIST OF DOCTORAL CANDIDATE'S PUBLICATIONS

1. Chumak ZV, Shapoval MV, Derishov SV. Ovarialnyi potentsial-rezerv. Klinichna otsinka: posibnyk. Zelinskyi OO, redaktor. Odesa: Fotosyntetyka; 2019. 128 s.
2. Chumak ZV, Shapoval MV, Andriievskyi OH, ta in. Permanentno-fiziologichni protsesy endometriia u vikovomu aspekti: posibnyk. Odesa: Fotosyntetyka; 2020. 218 s.
3. Chumak ZV, Shapoval MV. Otsinka ovarialnoho rezervu yak prohnostychnyi marker funktsionalnoi aktyvnosti yaiechnyiv. V: Asotsiatsiia akusheriv-hinekologiv Ukrainy. Zbirnyk naukovykh prats. Kyiv: Intermed; 2010. s. 874-9.
4. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval N.V. Diagnosticheskoe znachenie immunogistohimicheskikh markerov pri giperplazii i neoplazii endometriia. V: Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv-ginekologiv Ukrayiny. Kyiv: YuSTON; 2015. Vip. 1. s. 34-9.

5. Manasova GS, Zelinskiy AA, Chumak ZV, i dr. Epidemiologicheskie aspekty osteoporoza u zhenshin premenopauzalnogo vozrasta. V: Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsiyi akusheriv-ginekologiv Ukrayiny. Kyiv: YuSTON; 2015. Vip. 2. s. 158-61.
6. Chumak ZV, Zelinskiy OO, Shapoval MV. Vzaiemozviazok rozvytku hiperplastychnykh protsesiv endometriia z vikom zhinky. V: Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. Kyiv: YuSTON; 2018. Vyp. 1. s. 166-71.
7. Chumak ZV, Shapoval MV. Kompleksna otsinka ovarialnoho rezervu z vykorystanniam hormonalnykh ta ekhohrafichnykh pokaznykiv. Visn. morskoi medytsyny. 2010;(4):64-8.
8. Chumak ZV, Shapoval MV, Artomenko VV. Otsinka yakosti zhyttia zhinok z khirurhichnoiu menopauzoiu. Visn. morskoi medytsyny. 2011;(3):56-61
9. Chumak ZV, Shapoval MV. Metabolichni pokaznyky u zhinok, shcho perenesly histerektomiiu. Zdorovie zhenshchiny. 2012;(1):185-7.
10. Zelinskiy OO, Chumak ZV, Shapoval MV, ta in. Prohnozuvannia individualnoho viku nastannia menopauzy zavdiaky otsiniuvanniu ovarialnoho rezervu. Zdorovie zhenshchiny. 2012;(8):139-41.
11. Chumak ZV, Zelinskiy OO, Shapoval MV, ta in. Ekspresiiia markeriv apoptozu ta proliferatsii v endometrii pry hiperplastychnykh stanakh i adenokartsynomi. Odes. med. zhurn. 2013;(5):68-74.
12. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV. Prognosticheskie kriterii apoptoza pry giperplasticheskikh sostoyaniyakh endometriya. Reprod. zdorovie. Vostoch. Evropa. 2014;(1):57-63.
13. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV, i dr. Otsenka gormonalno-retseptornogo statusa i proliferativnoy aktivnosti giperplazirovannogo endometriia. Odes. med. zhurn. 2014;(2):66-70.
14. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV. Immunogistokhimicheskie i molekuliarno geneticheskie markery giperplazirovannogo i neoplazirovannogo endometriya. Visn. morfologiyi. 2015;(2):547-52.



15. Chumak ZV, Shapoval MV, Zelinskyy OO, ta In. Endometriy ta HIF y VEGF yak molekulyarno-tkanyynni faktori regulyatsiyi pry hIpoksiyi. *Zdorovie zhenshchiny*. 2015;(9):78-81.
16. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV, i dr. O funktsionalnoy aktivnosti telomerazy v kletochnykh strukturakh ehndometriya pri ego razlichnykh morfofunkcionalnykh sostoyaniiah. *Reprod. zdorovie. Vostoch. Evropa*. 2017;7(2):170-5.
17. Chumak ZV, Zelynskyi AA, Shapoval NV. Perspektyvy klinichnoi znachushchosti vyznachennia aktyvnosti telomerazy v klitynakh endometriia. *Odes. med. zhurn*. 2017;(2):31-5.
18. Chumak ZV. Chastota vyivleniya giperplasticheskikh processov ehndometriya i tsirkadnyy ritm. *Visn. morskoyi medytsyny*. 2017;3:67-70.
19. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, et al. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Aktualni problemy pediatrii ta akusherstva i hinekolohii*. 2020;(1):108-13.
20. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV. Sovremennyy podhod k otsenke kachestva zhizni u zhenshin posle ginekologicheskikh operatsiy v otdalennom periode. *Voen. meditsina. Belarus*. 2015;(1):61-3
21. Chumak ZV, Shapoval NV, Manasova GS, i dr. Melatonin i ego reguliruyushchee vliyanie na gormonalnom, tkanevom i kletochnom urovnyah. *Voen. meditsina. Belarus*. 2017;(1):107-10.
22. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. *Journal of Education, Heals and Sport*. 2017;7(1):449-59.
23. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(5):235-43.
24. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A98.

25. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A106.

26. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>

27. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):81-9. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>

28. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>

29. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):48-2.

30. Chumak ZV, Zelinskyi OO, Shapoval MV, Derishov SV, vynakhidnyky; Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib likuvannia hiperplastychnoho stanu endometriia v perymenopauzalnomu vitsi. Patent Ukrainy 130890. 2018 hrud. 26. 4 s.

31. Chumak ZV, Zelinskyi OO, vynakhidnyky; Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib medykamentoznoho likuvannia hiperplastychnoho stanu endometriia v perymenopauzalnomu periodi. Patent Ukrainy 130888. 2018 hrud. 26. 3 s.

32. Chumak ZV, Zelinskyi OO, Shapoval MV, vynakhidnyky; Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib diahnostryky stadii rozvytku hiperplastychnoho protsesu endometriia v perymenopauzalnomu periodi. Patent Ukrainy 122703. 2020 hrud. 28. 3 s.

33. Chumak ZV, Zelinskyi OO, Shapoval MV, Manasova HS, vynakhidnyky; Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib diahnostryky

efektyvnosti provedennia konservatyvnoi terapii hiperplastichnoho stanu endometriia v perymenopauzalnomu periodi. Patent Ukrainy 122595. 2020 hrud. 10. 3 s.

34. Zelinskiy OO, Shapoval MV, Rudenko IV, Chumak ZV, Shpak IV. Sposib prohnozuvannia viku nastannia menopauzy: inform. lyst pro novovvedennia v systemi okhorony zdorovia No045-2014. Kyiv; 2014. 4 s. (Akusherstvo ta hinekologhiia; vyp. 12).

35. Chumak ZV, Shapoval NV. Immunogistohimicheskie markery pri giperplasticheskikh sostoyaniyakh endometriya. V: Farmatsevtichni ta medychni nauky: aktualni pitannya. Zbirnyk materialiv mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi; 2014 trav. 16-17; Dnipropetrovsk, Ukrayina. Dnipropetrovsk; 2014. s. 100-3.

36. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV. Ekspressiya retseptorov estrogenov i progesterona, markera proliferatsii KI67 pri giperplasticheskikh protsessakh endometriya. V: 21 centry: fundamental science and technology. Materialy 4-y mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii; 2014 iyun 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. T. 2. s. 37-41.

37. Chumak ZV, Zelinskiy AA. Problemy sootnosheniy apoptoza i proliferatsii v endometrii pri giperplasticheskikh protsessakh i adenokartsinome. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. r. 34-6.

38. Chumak ZV, Shapoval NV, Manasova GS. Sopostavimyy analiz kachestva zhizni posle gisterektomiy s determinatsiey vozrasta nastupleniya menopauzy [tezisy]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. r. 92-3.

39. Chumak ZV, Shapoval NV, Manasova GS. Markery proliferativnoy aktivnosti i gormonalno-receptornogo statusa pri giperplazii i neoplazii ehndometriya [tezisy]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. r. 69-70.

40. Chumak ZV, Zelinskiy AA, Shapoval NV. Giperplasticheskie sostoyaniya ehndometriya i funktsionalnaya aktivnost telomerazy [teziy]. V: Materialy 9-go Syezda onkologov Rossii; 2017 iyun' 14-16; Ufa, Rossiya. Ufa; 2017. s. 208.

41. Chumak ZV, Zelinskiy AA. Aktivnost telomerazy i ehkspresiiya HIF-1 $\alpha$  v ehndometrialnykh kletkakh [teziy]. V: Molekulyarnaya diagnostika 2018. Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya; 2018 sent. 27-28; Minsk, Belarus. Minsk; 2018. s. 259-60.

42. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.

43. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.

44. Artyomenko V, Kozhukhar A, Shapoval N, Chumak Z, Mnih L, Nastradina N. The basic laparoscopic skills long-term survival: new prediction scale. In: ICERI2019 Proceedings. 12th annual International Conference of Education, Research and Innovation; 2019 Nov 11-13; Seville, Spain. Seville; 2019. p. 3047-56.

45. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	32
ВСТУП.....	34
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)...	43
1.1. Сучасні етіопатогенетичні механізми в ендометріальній тканині при розвитку проліферації.....	43
1.2. Гіперпластичні стани ендометрія та ризики малігнізації .....	45
1.3. Сучасні підходи до класифікації та морфологічних характеристик ендометріальної тканини.....	47
1.4. Гормональна рецепція, проліферація та апоптоз в ендометрії при двофазному менструальному циклі .....	49
1.5. Маркери проліферації та апоптозу в ендометрії .....	53
1.6. Гіпоксія, як мікроциркуляторно-тканинний фактор регуляції ендометріальних процесів.....	57
1.7. Процеси ангіогенезу в ендометріальній тканині .....	62
1.8. Активність теломерази та довжина теломер в клітинах ендометріальної тканини .....	66
1.8.1. Експресія теломерази, довжина теломер та процеси апоптозу на тканинному рівні .....	71
1.8.2. Експресія теломерази, довжина теломер та гіпоксія.....	77
1.8.3. Можливі фактори зв'язку між експресією Hif-1 $\alpha$ , теломерази і VEGF ..	78
1.9. Інсуліноподібний фактор росту в клітинах ендометрія.....	80
1.10. Циркадіанний ритм та його механізми впливу на розвиток гіперплазії .	82
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	88
2.1. Матеріали дослідження .....	88
2.2. Клінічні методи обстеження .....	89
2.2.1. Ультразвукове дослідження.....	90
2.3. Хірургічний метод отримання зразків ендометрія .....	91
2.4. Морфологічне дослідження .....	91
2.4. Імуногістохімічне дослідження .....	91
2.4.1. Визначення експресії маркерів проліферації та апоптозу .....	91

2.4.2. Визначення вмісту рецепторів естрогенів та прогестерону в клітинах ендометрія .....	92
2.5. Молекулярно-генетичне дослідження .....	93
2.5.1. Дослідження довжини теломер: .....	93
2.5.2. Визначення експресії теломерази.....	95
2.5.3. Визначення експресії VEGF, IGF-1, Hif-1 $\alpha$ .....	95
2.6. Оцінка зв'язку середньої тривалості світлового дня з проявами проліферативних процесів ендометрія .....	96
<b>РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....</b>	<b>99</b>
3.1. Структура проліферативних станів ендометрія в Одеському регіоні .....	99
3.2. Циркадіанний зв'язок виявлення проліферативних змін ендометрія .....	122
<b>РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК .....</b>	<b>136</b>
4.1. Розподілення пацієнтів, згідно з віковою характеристикою.....	136
4.2. Клінічна характеристика пацієток контрольної групи .....	143
4.3. Клінічна характеристика пацієток з ГПЕ.....	150
4.4. Клінічна характеристика пацієток з АГЕ.....	157
<b>РОЗДІЛ 5 ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗМІН В ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ ТКАНИНІ .....</b>	<b>168</b>
5.1. Експресія протеїну p53 в ендометріальній тканині.....	169
5.2. Експресія протеїну Ki-67 в тканині ендометрія.....	173
5.3. Експресія протеїну bcl-2 в клітинах ендометрія.....	177
5.4. Розподілення рецепторів статевих стероїдів в ендометріальній тканині.....	181
<b>РОЗДІЛ 6 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ, ЯК ПОКАЗНИКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАНУ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ .....</b>	<b>194</b>
6.1. Експресія Hif-1 $\alpha$ в тканині ендометрія у жінок різної вікової категорії та можливості його впливу .....	194
6.2 Експресія VEGF у жінок різного віку із різним функціональним станом ендометрія.....	205
6.3 Експресія IGF у формуванні патоморфологічного субстрату гіперпластичних процесів ендометрія .....	220
<b>РОЗДІЛ 7 ПРЕДИКТОРИ МАЛІГНІЗАЦІЇ ТА КЛІТИННОГО СТАРІННЯ У ПАЦІЄТОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ .....</b>	<b>229</b>
<b>РОЗДІЛ 8 СТАТУС ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК З ХІРУРГІЧНОЮ МЕНОПАУЗОЮ.....</b>	<b>250</b>

8.1. Хірургічна менопауза та метаболічні показники.....	250
8.2. Оцінка психоемоційного статусу жінок з хірургічною менопаузою .....	254
РОЗДІЛ 9 ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РІЗНОЇ ВІКОВОЇ КАТЕГОРІЇ.....	263
РОЗДІЛ 10 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	290
ВИСНОВКИ.....	330
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	336
ДОДАТОК А.....	385
ДОДАТОК Б .....	391

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І  
ТЕРМІНІВ

АГЕ	атипова гіперплазія
АК	аденокарцинома
ВШ	відношення шансів
ГнРГ	гонадотропін релізінг гормон
ГПЕ	гіперплазія ендометрія
ГПП	гіперпластичні процеси ендометрія
ДПЯ	додаткова патологія яєчників
ДС	діагностична специфічність
ДЧ	діагностична чутливість
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ЗП	залозовий поліп ендометрія
ЗФП	залозисто-фіброзний поліп ендометрія
ІМТ	індекс маси тіла
ІГХ	імуногістохімія
ПЕ	поліпи ендометрія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПЛР-РЧ	полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі
ПЦНР	прогностичну цінність негативного результату
ПЦПР	прогностичну цінність позитивного результату
РЕ	рак ендометрія
РМЗ	рак молочної залози
ССЗ	серцево-судинні захворювання
СТСД	середня тривалість світлового дня
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
ЯЖ	«якість» життя
ЯР	ядерні рецептори
APUD	клітини дифузної ендокринної системи



Bcl-2	ген апоптозу
bcl-2	протеїн апоптозу
G <sub>0</sub> , G <sub>1</sub> , S, G <sub>2</sub> , M	стадії поділу клітини
ER	естрогенові рецептори
EIN	ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія
IGF-I	інсуліноподібний фактор росту
VEGF	васкулярний ендотеліальний ростовий фактор
Ki-67	протеїн проліферації
P53	ген апоптозу
p53	протеїн апоптозу
PR	прогестеронові рецептори
TERT	зворотня транскриптаза
Hif-1 $\alpha$	фактор індукований гіпоксією

## ВСТУП

Актуальність роботи. Гіперпластичні процеси (ГПП) ендометрія посідають одне з провідних місць в структурі внутрішньоматкової патології й є показником для госпіталізації та проведення хірургічних втручань [31,71,335,426]. Дослідження процесів виникнення та частоти ГПП мають досить широкі межі, з відсутністю динаміки щодо зниження патологічних змін останнім часом [13,60,210].

Сьогодні чітких ознак, критеріїв діагностики та прогнозування вірогідності гіперплазії ендометрія (ГПЕ) та атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ) і розвитку ознак малігнізації остаточно не встановлено. Морфологічна класифікація є основною ознакою діагностики та прогнозу ГПП [166,224,353], яка постійно змінюється, проте існують дослідження, що не дають клінічним лікарям остаточної впевненості в діагностичних цінностях. У морфологів теж відсутні чіткі структури та критерії диференціальної діагностики між певними станами доброякісної, перехідної та злоякісної патології станів ендометріальної тканини, їхнього зв'язку з наявністю варіабельності нормальної структури ендометрія [27,57,154,315,322].

Стимуляція ендометріальної тканини рядом факторів, які сприяють підвищеній мітотичній активності, знаходяться в навколишньому середовищі, посідає важливе місце в розвитку даних патологічних змін [22,23,208]. Для встановленої корекції клітинного пулу в ендометріальній клітині необхідним є супроводження активації проліферації адекватним апоптозом. Порушення процесів запрограмованої загибелі клітин або переважання проліферативних змін, а також їхні спільні порушення призводять до гіперпроліферації в тканині [8,135,213,320,367].

Комплексне імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження проапоптозних і антиапоптозних маркерів (Ki-67, p53, bcl-2) рецепторного статусу ендометрія (ER, PR) [16,83,360,386], оксигенації тканини (Hif-1 $\alpha$ ), факторів ангіогенезу (VEGF), інсуліноподібного фактора росту (ICF-I),

активності теломерази та довжини теломер, інших факторів, що впливають на збереження клітинної популяції, дозволяє отримати додаткову морфофункціональну характеристику в доповнення до морфологічного висновку [22,57,207,276,367].

Клінічне та прогностичне значення має визначення експресії рецепторів статевих гормонів ER, PR в співвідношенні з маркерами проліферації Ki-67 та апоптозу (p53 і bcl-2) в епітеліальних та стромальних клітинах ендометріальної тканини [126,222,375]. Співвідношення маркерів апоптозу знаходиться також під впливом стероїдних гормонів, порушення даного балансу може призвести до змін клітинного гомеостазу ендометрія, сприяючи виникненню патологічних змін [338,346,437].

Наявність критично коротких теломер в клітині є ознакою її старіння та нестабільності, на тлі чого існує досить значна можливість переходу клітини до стану кризи [26,144], в якому досить високий ризик розвитку патологічних змін і неоплазії тканини. Існуючий в клітині фермент теломераза перешкоджає вкороченню теломер при її функціонуванні й захищає структуру. Недостатність теломерази в активно проліферуючих клітинах веде до порушення їхнього функціонування та швидкого старіння [42,123,256,277,422].

Для приведення клітини в стан іморталізації активність теломерази є недостатньою, необхідне ще й «відключення» певних механізмів, що попереджають в клітині розвиток переродження. За літературними даними, теломераза не є онкогеном, сама її активація не спричинює в клітині малігнізації [24,45,220,421]. Для встановлення та виявлення механізмів регуляції на рівні тканини та клітини для перспективи розвитку проліферативного процесу необхідним є комплексне обстеження пацієнтки [26,114,278].

В розвитку ГПЕ та АГЕ важливе значення мають не лише дисгормональні порушення рецепторів в ендометрії [115,316], зміни апоптозної активності [338,395], що призводить до дискоординації ендометріального реконструювання та зрештою – до порушень в системі ангиогенезу та проліферативної трансформації [207,355,437]. Виникнення даних процесів на тлі гіпоксичних змін

дозволить точніше прогнозувати перебіг захворювання та визначити тактику ведення хворих з патологією ендометрія [55,270]. Вивчення паралельно змін ангіогенного маркера та інсуліноподібного фактора росту дає можливість передбачити перебіг захворювання [28,53,191,446]. При встановленні активності теломерази та довжини теломери прогностична цінність даних маркерів досить перспективна при визначенні тактики захворювання. Перебіг та існування гіперпластичних станів в ендометрії відбуваються при зниженій оксигенації тканини, що може сприяти і значно ускладнювати процеси проліферації або апоптозу [53,167,273,437].

Для практичної медицини досить актуальним є створення більш точних прогностичних систем для визначення ризику рецидивування захворювання та можливих негативних процесів розвитку захворювання, що в перспективі забезпечить сприятливі результати лікування, раннє виявлення процесів малігнізації та впровадження сучасних методів канцеропrevenції [6,22,135,219,438]. Виявлені в дослідженні особливості клітинної біології ендометріальної тканини в нормальних та патологічних умовах можуть сприяти постановці точного діагнозу [23,26,166,320,437].

Пошук нових високоінформативних і мінімально інвазивних методів діагностики стану ендометріальної тканини дозволить не лише ідентифікувати, але, по можливості, запобігати утворенню нових порушень в процесі життєдіяльності, що є досить перспективним для сучасної науки та медицини.

**Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) та є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 ОНМедУ, затвердженої МОЗ України, «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів в розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрія і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції» (№ держреєстрації 0115U006647). Дисертантка є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета дослідження:** зниження частоти розвитку та прогресування гіперпластичних і атипових форм патології ендометріальної тканини шляхом впровадження комплексу науково обґрунтованих заходів з урахуванням стану мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів.

### **Завдання дослідження**

1. Провести оцінку структури та розповсюдженості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок Одеського регіону. Вивчити ознаки впливу факторів на розвиток даних патологічних станів.

2. Дати визначення ранніх маркерів гіперплазії й атипії ендометріальної тканини з розробкою прогнозу перебігу та визначення лікувальної тактики залежно від морфологічної характеристики й верифікації імуногістохімічних і молекулярно-генетичних маркерів.

3. Визначити динаміку розподілення експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при різних варіантах проліферативних станів ендометрія залежно від ступеня прояву гіпоксичного стану з дослідженням особливостей експресії маркерів проліферації Ki-67 і апоптозу p53, bcl-2.

4. Дати оцінку тканинного гомеостазу при дослідженні в ендометрії гіпоксія-індукованого фактора (Hif-1 $\alpha$ ), вивчити експресію інсуліноподібного (IGF-1) та судинного ендотеліального (VEGF) факторів росту.

5. Провести динамічне спостереження за станом системи теломери-теломераза для оцінки реплікативних функцій клітин ендометрія.

6. Оцінити залежність між імуногістохімічними та молекулярно-генетичними маркерами і морфологічною формою гіперпластичних процесів ендометрія.

7. Розробити патогенетично обґрунтовані алгоритми діагностики, профілактики та перспективи лікування гіперпластичних станів ендометрія залежно від морфологічної форми та біомолекулярних маркерів.

*Об'єкт дослідження* - жінки з гіперплазованими та атипovими станами ендометрія, у обстеженні та веденні яких будуть використані сучасні високотехнологічні методи дослідження.

*Предмет дослідження* - фактори ризику та перспективи перебігу гіперпластичних станів ендометрія; ендокринний статус, морфофункціональний стан ендометріальної тканини, загальноклінічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні методи обстеження.

Методи дослідження: загальноклінічні, клініко-лабораторні, клініко-інструментальні, біохімічні, гістологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше вивчено та проаналізовано розвиток ГПП ендометрія протягом життя сучасної жінки в Одеському регіоні, та вивчено їх розвиток з довжиною тривалості світлового дня. У роботі наведено новий підхід до розв'язання актуальної проблеми сучасного акушерства та гінекології, щодо виявлення ранніх діагностичних маркерів та їх ролі у веденні жінок з гіперпластичними процесами в ендометріальній тканині. Найбільша увага наділяється фактору гіпоксії Hif-1 $\alpha$  та клітинній реакції на гіпоксичний стан. Особливе значення мають фактори пригнічення процесів ангиогенезу на тлі гіпоксії, що проявляється при атипovих змінах й може бути пусковим механізмом в розвитку малігнізації. Доведено в розвитку проліферативного стану ендометріальної тканини пригнічення процесів апоптозу при підвищенні Ki-67, й низьких показниках p53 та високих bcl-2. Вивчено значення активності теломерази в прогресуванні проліферативного процесу, при співвідношенні з довжиною теломера. При аналізі даних факторів, врахуванні ранніх маркерів діагностики, анамнестичного й спадкового анамнезу можливо прийняття рішення та визначення перспективи для лікувальної тактики пацієнтів з гіперпластичними станами.

## Практичне значення роботи

Для лікарів акушерів-гінекологів, ендокринологів, сімейних лікарів запропонована система діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів щодо реабілітації репродуктивної функції у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Імуногістохімічні, молекулярно-генетичні маркери в оцінці нормального, гіперплазованого та атипового ендометрія мають практичну цінність для верифікації діагноза та прогнозу малігнізації й перспективи визначення лікувальної тактики.

На основі отриманих даних, доведена доцільність визначення імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, особливо при атипових формах гіперплазії.

Дана робота дозволяє встановити та виявити нові етіопатогенетичні характеристики ГПЕ, провести вірну оцінку факторів прогнозу їх розвитку, вибрати диференційований підхід до лікування.

Продемонстровано значення апоптозу в підтримці тканинного гомеостазу в ендометрії та його роль в розвитку атипових форм гіперплазії. Особливе значення відводиться показникам оксигенації тканини, та реакції організму на тканину в стані гіпоксії, що обумовлено як генетичними так і епігенетичними факторами. Проте, основна патологія в клітині в першу чергу відноситься до клітинних здібностей організму, а в подальшому до реакції організму на дані зміни.

Результати комплексного імуногістохімічного та молекулярно-генетичного обстеження дозволяють розширити уявлення про біологію ендометрія на клітинному рівні та обґрунтовують доцільність їх використання для диференціальної діагностики проліферативних станів ендометрія, визначення перспективи лікувальної тактики.

Впровадження результатів дослідження в практику. Для лікарів акушерів-гінекологів, ендокринологів, сімейних лікарів запропонована система діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів щодо реабілітації репродуктивної функції у жінок з гіперпластичними станами ендометрія.

Комплексний імуногістохімічний, молекулярно-генетичний механізм представлений в даній роботі при оцінці нормального та гіперплазованого та атипного ендометрія представляє практичну цінність для верифікації діагноза та прогнозу малігнізації й перспективи визначення лікувальної тактики.

На основі отриманих даних, доведена доцільність визначення імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів, особливо при атипних формах гіперплазії.

Дана робота дозволяє уточнити та виявити нові етіопатогенетичні характеристики ГПП, провести вірну оцінку факторів прогнозу розвитку ГПП, вибрати диференційований підхід до лікування.

Продемонстровано значення апоптозу в підтримці тканинного гомеостазу в ендометрії та його роль в розвитку атипних форм гіперплазії. Особливе значення відводиться показникам оксигенації тканини, та реакції організму на тканину в стані гіпоксії, що обумовлено як генетичними так і епігенетичними факторами. Проте, основна патологія в клітині в першу чергу відноситься до клітинних здібностей організму, а в подальшому до реакції організму на дані зміни.

Результати комплексного імуногістохімічного та молекулярно-генетичного обстеження дозволяють розширити уявлення про біологію ендометрія на клітинному рівні та обґрунтовують доцільність їх використання для диференціальної діагностики проліферативних станів ендометрія, визначення перспективи лікувальної тактики.

Отримані результати дослідження впроваджено в розробку 4 патентів на корисну модель, двоє із яких отримали висновок про відповідність винаходу умовам патентоздатності за результатами кваліфікаційної експертизи. В клінічну роботу жіночих консультацій та пологових будинків КНП «Пологовий будинок №5» ОМР та КНП «Пологовий будинок №2» ОМР впроваджено алгоритм дії з жінками при розвитку ГПП ендометрія та подальшу тактику їх ведення. Розроблену програму впроваджено в педагогічний процес кафедри акушерства та гінекології ПВНЗ Київського медичного університету та ОНМедУ.



Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Дисертанту належить вибір теми, визначення об'єкта, мети та завдань дослідження. Дисертант вивчила й узагальнила сучасний стан проблеми за даними інформаційних джерел, патентної документації, сформулювала мету і завдання дослідження, здійснила планування, та наукове узагальнення результатів роботи. Автор брала безпосередню участь у виборі напрямку дослідження, завдань дослідження, клініко-лабораторного обстеження, заборі біологічного матеріалу. Науково обгрунтовані та впроваджені в практику системи охорони здоров'я методи профілактичних заходів діагностики проліферативних станів. Автором особисто проводився статистичний аналіз отриманих даних в дисертаційній роботі, зроблені теоретичні висновки та розроблені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були викладені в доповідях на V та VI Конгресах SEEMF(Македонія, Охрид 10-14.09.2014р, Україна, Одеса 09-12.09.2015р.), З'їзді та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (Київ 2016, Одеса 21-22.09.2017р., Київ 20-21.09.2018р), на міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» 2-3.11.2017р., на науково-практичних конференціях Одеського відділення асоціації акушерів-гінекологів України (29.10.2016р., 28.11.2015р.), в матеріалах ІХ З'їзду онкологів Росії, (Уфа, 14–16.06.2017 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Молекулярная диагностика 2018».- Мінськ, 27-28 вересня, 2018г., of the FOCUS in O&G 2018 Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy.- Hong Kong, 2018, Annual Global Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Rio de Janeiro, September 19-21, 2019.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 45 наукових робіт, з яких 2 посібники, 17 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України; 10 – у зарубіжних виданнях; 4 патенти, із яких 2 – патенти на винахід, 1 інформаційний лист, 11 тез.

Обсяг і структура дисертації. Загальний обсяг дисертації викладено на 404 сторінках друкованого тексту, містить анотації, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел, додатки. Бібліографія складається з 449 джерел, з яких 115 кирилицею, 334 латиницею. Робота містить 43 таблиці, 82 рисунки.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ

#### ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні етіопатогенетичні механізми в ендометріальній тканині при розвитку проліферації

Гіперпластичні процеси (ГПП) ендометрія - представляють собою одну із найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки та характеризуються дифузними або локальними проліферативними змінами стромального й, в більшій мірі, залозового компонентів [12,81,84,160]. Дані патологічні зміни досліджують та вивчають вчені із різних галузей науки та практичної медицини, що обумовлено ростом частоти даної патології [60,71,357], здатністю як до самостійного виліковування, так і до малігнізації [24,49,272,403] та ранніми термінами маніфестації [16,136,154, 385].

Проліферацію вважають фактором, який сприяє розвитку генетичних пошкоджень, нерідко не береться до уваги, що в клітинах швидкого поділу генетичні пошкодження можуть виникати частіше, але й вони частіше елімінуються [21,31,94]. Існують роботи, що вказують на провідні фактори мутаційного процесу які необхідно шукати всередині живого організму та клітини [183,362,388].

В економічно розвинутих країнах рак ендометрія (РЕ) займає лідируюче місце в структурі онкогінекологічної патології, з чим пов'язано вивчення різних етіопатогенетичних механізмів розвитку неоплазії ендометріальної патології [57,378,401,426], а також пошуку основних механізмів, що на різних рівнях регуляції клітинних процесів, можуть сприяти надбанню характерних властивостей для подальшого неопластичного росту [23,166].

Ендометрій – це складна багатокomпонентна система, мезенхімального походження, яка в пері- та постменопаузальному періодах, на тлі поступової

атрофії функціонального шару, в базальному шарі зберігає пам'ять, пластичність й регенеративні властивості за рахунок існування своїх гормональних рецепторів, ферментативного апарату й регенеративних якостей, здатних, при наявності пускових механізмів, до проліферативних процесів [90,95,190]. Автономність ендометрія характеризується густою судинною сіткою, наявністю ферментативного апарату, імунної системи, спроможністю до локального стероїдогенеза (синтез: естрогенів, простагландинів, пролактину, андрогенів), інсуліноподібного фактору росту -1, -2, епідермального фактору росту, судинний ендотеліальний фактор росту, трансформуючий фактор росту -  $1\alpha$ , - $1\beta$  [37,93,138,435].

ГПП, за даними різних публікацій, складає від 15% до 50% серед гінекологічних захворювань в цілому та відсутності тенденції до зниження [81,159,322]. Дана варіабельність показників залежить від віку, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах, факторів, що провокують розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції та ятрогенних чинників [29,116]. Спостерігається зростання виникнення атипової ГПП та PE в репродуктивному періоді, що спонукає дослідників до необхідності проведення програми канцеропrevenції та розробки маркерів ранньої діагностики, лікувальних заходів на тлі різних морфологічних аспектів [31,51,353]. Проліферативні процеси ендометрія здатні імітувати періодичну нормалізацію циклу, з перспективою розвитку рецидивів та малігнізації [50,98], а в певних випадках регресію патології, така багатофакторність процесів залежить від прояву патогістологічних змін та загальних характеристик організму, в цілому, й потребує подальшого вивчення характеру етіопатогенетичних механізмів та пошуку можливих ранніх маркерів перспективи розвитку [101,126,200].

Найбільш частою клінічною маніфестацією проліферативних процесів ендометрія являються кровотечі, що нерідко призводять до госпіталізації [49,189,232,246]. За даними вітчизняних та закордонних авторів, ефективність терапії, після гістологічно верифікованого діагнозу, потребує оптимізації й

удосконалення тактики. Під час обґрунтування вибору тактики лікування приймаються до уваги: вік, репродуктивні плани, ступінь прояву активності гіперплазії, її масивність, перспективи малігнізації. Гіперплазія як гетерогенна група залозистої проліферації, а деякі її форми являються фактором ризику розвитку карциноми [74,187], що, за даними різних авторів, може становити 0,25-50% [153,301,424].

В наукових дослідженнях діагностика ГПП базується не лише на морфологічних змінах, але і на результатах при використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних, імуноцитологічних методах, гібридизації *in situ*, ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція), лазерної мікродисекції, мікрочіповими технологіями та ін. при яких досліджуються білки, регулюючі апоптоз й мітотичну активність, гени – супресори і промотори пухлин, фактори росту та їх рецептори, інтерлейкіни, цитокіни та інші регуляторні системи на клітинному рівні [1,28,91,163]. На сьогодні не встановлено ранніх високоспецифічних маркерів неоплазії ендометрія, для заключного діагнозу використовують лише морфологічне дослідження патоморфологічних зразків. Пошук нових високоінформативних, мінімально інвазивних маркерів ранньої діагностики малігнізації ендометріальної тканини залишається актуальним й може мати істотне практичне значення в формуванні як груп ризику розвитку раку ендометрія, так і визначення перспективи видів лікувальної тактики [22,266,300,448].

## 1.2. Гіперпластичні стани ендометрія та ризику малігнізації

В багатьох галузях медицини, та практичної діяльності існують питання ризику розвитку канцерогенезу, такого багатofакторного та багатостадійного процесу, в який входять багато механізмів, в тому числі генетичні, епігенетичні пошкодження клітини, які можуть прогресувати або підлягати регресу в певній категорії людей [22,45,176].

За рахунок активації процесів проліферації, або пригнічення процесів запрограмованої загибелі клітин чи при наявності їх сумісних порушень, підвищувати проліферацію, стійкість до апоптозу, що бере участь при малігнізації, коли поділ клітин переважає над елімінацією [21,72,238], існують умови, що здатні утворити клон клітин спроможних в наступному проявляти автономність та іморталізацію [124,304,389]. В роботах по дослідженню теломерази, були припущення, що даний фермент здатний лише подовжувати та зберігати теломерну ДНК, але останнім часом стало зрозуміло, що вона необхідна для проліферації клітини [102,114]. В експериментальних дослідженнях виявлено значення її протеїнової субстанції TERT, незалежно від свого впливу теломераза здатна підвищувати проліферацію, набувати стійкість до апоптозу, приймати участь у виправленні пошкоджених ДНК [111,278,256,330].

ГПП визначається як нефізіологічна проліферація ендометріальної тканини, за рахунок як залозового так і, в меншому ступені, стромального компонентів тканини. Стани як загального гомеостазу в організмі, так і місцевих змін клітинного метаболізму на тканинному рівні приймають участь у даному прояві [92,120,321]. В проліферативних процесах встановлено вплив норадреналіну, мелатоніну, серотоніну, брадікініну, гістаміну, інсуліну, паратгормону та інших біологічних пептидів, що синтезуються APUD – клітинами (Amino Prekursor Uptake and Decarboxylation) [3,35,314,431]. При атрофії та незмінному стані ендометрія встановлено відсутність, або низький вміст апудоцитів [72,139], в той же час, як іншими авторами, виявлено при гіперплазіях та аденокарциномах їх підвищення в 5 і 20 разів відповідно [23,201].

Ведуться дослідження та роботи по виявленню механізмів, що сприяють пухлинному росту. В молекулярній онкології виявлено та встановлено багато процесів, що відбуваються при переході фізіологічного ендометрія в малігнізований, проте більшість залишається не вирішені [25,434]. В основі малігнізації лежать генетичні та епігенетичні порушення геному, які детермінують зміни процесів її життєдіяльності, проте сучасні наукові відкриття

нових епігенетичних факторів регуляторів експресії генів в нормальній та пухлинній клітині, дозволяють робити висновки про наявність нових механізмів злоякісної трансформації клітини [13,99,366,439].

### 1.3. Сучасні підходи до класифікації та морфологічних характеристик ендометріальної тканини

Морфологічне дослідження представляє собою основний метод діагностики стану ендометріальної тканини [45,224,353]. Існує резюмоване заключення, що в патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія суттєве значення відіграють молекулярно-генетичні процеси, проте пошук нових маркерів діагностики та перспективи розвитку на сьогоднішній момент не встановлено [174,265].

В сучасних наукових підходах не існує єдиної універсальної клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів, яка б задовольнила науковців та практичних лікарів [7,342,440], особливо в перспективі можливості вибору оптимальної індивідуальної тактики ведення пацієнток й визначення прогнозу перебігу захворюваності [63,328].

В Україні вважається загальноприйнятою класифікація, розроблена субкомітетом по тілу матки Міжнародного товариства гінекологів-патологів й затверджена ВООЗ в 1994р. (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р.). Проста та комплексна неатипові гіперплазії являються результатом відносної або абсолютної гіперестрогенії, а атипові форми представляють собою прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежними від гормонального впливу локального росту [71,97,313].

Не встановлено високоспецифічних маркерів діагностики перспективи розвитку механізмів малігнізації, та самих онкологічних процесів [195,417,437]. Для заключної верифікації діагнозу, на сьогодні, використовують лише морфологічне дослідження матеріалів слизової оболонки тіла матки. Встановлено, що діагностична точність УЗД при ГПП складає 86,4%, аденокарциноми - 25,5%. Точність морфологічних методів становить від 69,3%

до 93,2%, також при розгляданні гістологічних зразків патологоанатомами в різних спеціалізованих закладах [230,258,387].

В розробці багатьох гайдлайнів, протоколів та робіт встановлено, що морфологічні критерії для диференціації проліферативних станів ендометріальної тканини не завжди дозволяють об'єктивно оцінити стан матеріалу. Більшість із гістологічних ознак являються, в основному, якісними, тому оцінка нерідко проводиться суб'єктивно, що впливає на відтворення діагнозу [27,135, 163].

В роботі по відтворенню діагнозів ГПП по критеріям ВООЗ 1994 р. із заключення дев'яти незалежних експертів сліпих рандомізованих досліджень, відповідність діагнозів була встановлена в 28% [54,103,316,326], що також підтверджує необхідність розробки нових критеріїв класифікації та пошуку високоінформативних ранніх маркерів діагностики та прогнозу [368,426].

Абсолютний стандарт цитологічних змін не набуває свого практичного рішення, оскільки ендометріальні клітини володіють виключно морфологічною пластичністю, як під впливом гормональних коливань, так і в інших репаративних та диференційних умовах [105,121,158,325].

В 2014р. ВООЗ була запропонована нова бінарна класифікація гіперпластичних станів ендометрія. Виділено дві форми гіперплазії ендометрія - гіперплазія без атипії і атипова гіперплазія ендометрія - ендометріоїдна інтраепітеліальна неоплазія [4,81]. Необхідно враховувати, що знання морфологічних ознак і уніфікація термінології гіперпластичних процесів і мінімальних карцином ендометрія, а також врахування певних маркерів, важливі не тільки для взаємо порозуміння між клініцистами і патологоанатомами, але і для більш точних діагностичних критеріїв та діагностики патологічних станів [41,234,449].

В результаті наявності літературних даних, встановлено, що, на даний період, не існує унікальної клініко-морфологічної класифікації гіперпластичних процесів ендометрія, яка відповідає всім вимогам, а основною робочою класифікаційною схемою залишається класифікація ВООЗ 1994 р. [125,146,260].



Відсутність єдиних клініко-морфологічних критеріїв і необхідної термінологічної ясності при гіперпластичних процесах ендометрія, як і раніше, є одним з ключових аспектів проблеми. Рядом першочергових завдань являється необхідність вироблення уніфікованої системи для оцінки морфологічних змін, при даному патологічному стані, з урахуванням сучасних наукових уявлень в області молекулярної патології, імуногістохімії та інших методів сучасної діагностики. Важливо зрозуміти, що викладені дані вимагають мультидисциплінарного підходу до вирішення проблеми і формують стратегію наукового пошуку для встановлення діагнозу та вироблення перспективи лікувальної тактики [22,80,98,163,356,360].

#### 1.4. Гормональна рецепція, проліферація та апоптоз в ендометрії при двухфазному менструальному цикл

Рецептори статевих стероїдів в ендометрії представлено двома типами естрогенових (ER) – ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , та двома ізоформами прогестеронових (PR) – PR-A та PR-B рецепторів. Як в поверхневих клітинах слизової оболонки, так і в стромальних - виявлено ER і PR, які циклічно змінюються на протязі менструального циклу, динаміка ER зростає в пізню проліферативну фазу, оптимально збільшується в період овуляції й зменшується на протязі лютеїнової фази, PR досягає максимуму в ранню фазу секреції [124,178,423].

В багатьох роботах, відводиться провідна роль в розвитку гіперпластичних процесів надлишковій естрогеновій стимуляції, на тлі недостатньої концентрації прогестерону, що отримало назву «unopposed». Даній гіпотезі в 50-60 роках віддавалось провідне значення, останнім часом, з'являються все нові факти, що лежать в основі поділу клітин ендометріальної тканини, проте естрогенова концепція зберігає своє провідне місце [275,377,412]. Підвищення мітотичної активності клітин виникає при надмірній стимуляції ER, що призводить до їх гіперактивності [8,56,132,331].

Автори, які являються прихильниками естроген-індукованного мітогенезу, вказують на факт, що даний процес залежить лише до певного, порогового значення і проліферація - це ще не малігнізація [21,71,143,169].

Було запропоновано існування двох незалежних клініко-патогенетичних варіантів канцерогенезу в ендометрії: I – гормонозалежний, що характеризується гіперестрогенією й обміно-ендокринними порушеннями, зустрічається в 60-70% хворих з атиповою гіперплазією й PE, експресує естрогенові та прогестеронові рецептори [110,275,374]; II – автономний, гормонезалежний, не зв'язаний з естрогеновим впливом, спостерігається в 30-40% випадків, й пов'язаний з розвитком найбільш агресивних пухлин на тлі атрофічних змін в ендометрії та яєчниках [22,45,328]. Розвиток пов'язують з мутацією генів-супресорів, серед яких перевагу надають гену P53 та його протеїну [208,391]. Патогенез II варіанту маловивчений, він розвивається в постменопаузальному періоді й чим більше вік пацієнтки тим важчий прогноз [128,152,393,410].

Низкою робіт та досліджень виявлено фактори, які лежать за межами естрогеної концепції, але останній, все рівно, відводиться провідне місце [124,376,431]. Між ступенем проліферативної активності клітин ендометріальної тканини й рівнем естрогенів в плазмі крові має місце лише на певному етапі [11,104,196,267], при відсутності антипроліферативного впливу прогестерону («unopposed» - відсутність протидії) [21,67,174], але проліферація не завжди викликає злоякісну трансформацію [23,156,254].

Не зважаючи на кількість досліджень в напрямку вивчення рецепторного апарату ендометрія дані досить мозаїчні. Одні дослідники відмічають високий вміст ER при простій гіперплазії ендометрія, зменшення при комплексній, особливо при атиповій [284,285,328]. Аналогічні дані визначені й при аналізі рецепторів прогестерону [263,275,368]. В інших дослідженнях змін рецепторів естрогенів та прогестерону від форми ГПП не встановлено [316,411].

На основі результатів робіт були запропоновані варіанти гормонального лікування, які базувалися на наявності ER, PR й ГнРГ-рецепторів: прогестагени, антиестрогени, агоністи ГнРГ, інгібітори ароматази [296,299,346,400].

Чутливість до гормонального впливу в основному залежить від стану рецепторного фенотипу ендометрія. Висока концентрація рецепторів статевих стероїдів оцінюється як прогностичний фактор при лікувальних заходах [124,178,232]. В багатьох роботах продемонстровано здатність прогестинів визивати регрес ГПП [2,377,383]. При ефективності терапії в стромі ендометрія розвивається істотна псевдодецидуальна реакція, знижується мітотична активність клітин, такі зміни пов'язують з антиестрогеновим впливом гестагенів, зниженням кількості й активності естрогенових рецепторів, прискоренню їх катаболізму й підвищенню рівня клітинної естроген-дегідрогенази, але загальні механізми даних змін до кінця не вивчені [75,259,370,412]. В роботах представлені результати лікування гестагенами пацієнток в постменопаузальному періоді, яким було протипоказано оперативне лікування. При відсутності терапевтичного ефекту пацієнток віднесено в групу ризику розвитку РЕ. Дослідники вважають, що ступінь відповіді на консервативну терапію залежить від наявності атипичних клітин [118,161,210,306].

Зниження експресії рецепторів оцінюється як порушення сигнальних шляхів, що регулюють дію статевих стероїдів і часто асоціюється із зростанням факторів росту [59,115]. Механізми, що безпосередньо не контролюються геномом, приводять до зниження проліферативної активності клітин, що було отримано в експериментальних дослідженнях, на культурі клітин негативних по ER та PR. В інших роботах наведені дані про використання прогестинів як паліативної терапії при аденокарциномі ендометрія, з клінічною ефективністю до 20-40% [151,223,279,371]. Терапевтичний ефект від лікування прогестинами складає 83-94% для атипової комплексної ГПП й 57-75% - для високодиференційованої аденокарциноми [316,317,399]. За останні десятиріччя проведені дослідження, які демонструють можливість даного виду терапії при лікуванні деяких форм РЕ у жінок, які прагнуть зберегти репродуктивну функцію [10,95,214]. Авторами проведено спостереження та лікування аденокарциноми у жінок, що не народжували й в подальшому були наступні вагітності та пологи, які демонструють можливість її використання з ретельним

контролем, оскільки, існує ризик рецидиву й гистеректомії після пологів [253,279,324].

На думку багатьох дослідників, окрім гіперестрогенних станів, суттєве місце в розвитку ГПП надається дослідженню рецепторного статусу [60,232,241,337]. Результати досліджень досить мозаїчні, одні автори вказують на підвищення рецепторного статусу естрогенів при проліферативних станах ендометрія [257,303,384], інші – на підвищення і естрадіолових і прогестеронових рецепторів при атипових ГПП [311,320,350].

В роботах представлені дані по багаточисельним та цілеспрямованим дослідженням, що виникають у жінок в постменопаузальному періоді [130,136,147]. Багато питань розвитку змін, особливо малігнізації, в даному періоді залишаються нез'ясованими. При вивченні темпів зниження рівнів гормональних рецепторів в ендометрії на протязі всієї постменопаузи встановлено, що їх концентрація в тканині знижується згідно з віком постменопаузального періоду, спочатку категорично швидко, потім на протязі всього періоду повільніше, проте, в більшості робіт, встановлено, що лише після 15 років постменопаузи у жінок зберігається в ендометрії досить висока концентрація рецепторів до 11%, в основному естрогенів [110,222,312,415,445].

Досить з тривалим періодом постменопаузального віку, у жінок з атрофічним ендометрієм зберігається певна кількість гормональноактивних клітин, з тактикою визначення перспективи досить проблематичною [81,129,322,395]. За результатами досліджень, більшість жінок потрапляють в умови гіперстимуляції естрогенами, частіше це можуть бути гормони негонадного походження, що являється стимулом гіперпластичних процесів, проте існують інші заходи стимуляції ендометріальних клітин до кінця не з'ясовані, що і є метою багатьох досліджень [115,178,230].

## 1.5. Маркери проліферації та апоптозу в ендометрії

Об'єм (кількість) клітин в залозистих, стромальних тканинних структурах регулюється процесами проліферації й апоптозу [126,173,295]. В ендометрії апоптоз підтримує гомеостаз клітин на протязі менструального циклу методом елімінації з функціонального шару старіючих клітин [338,346]. На думку деяких дослідників порушення процесів апоптозу, обумовлює патологічні зміни клітин призводить до появи гіперпластичних та малігнізованих станів ендометрія [22,91,94,203]. Проліферація й апоптоз – взаємопов'язані процеси, знаходяться під контролем стимулюючих чи інгібуючих факторів [338,346,395].

Існують дані, що проліферативна активність клітин являє собою провідний фактор в розвитку злоякісної трансформації клітин і подальше в поведінці пухлини [4,117,126,369]. Одним із найбільш вивчених та перспективних маркерів проліферативної активності, являється рівень експресії ядерного протеїну Ki-67 [80,117,126,284], який експресується практично в усіх фазах мітотичного циклу ( $G_1$ , S,  $G_2$ , M окрім  $G_0$ ) [127,354,386]. Цей білок не приймає участь в репарації ДНК, його експресія надає можливість ідентифікувати клітини, що знаходяться у всіх фазах клітинного циклу, окрім фази спокою, що і дозволяє використовувати його як маркер проліферації для оцінки темпів росту, онкологічної сутті та агресивності пухлини [97,113,338].

Взаємозв'язок експресії Ki-67 із вмістом естрогенових рецепторів в здоровому функціонуючому ендометрії було виявлено в дослідженнях [117,423,441,442]. Встановлено також зворотно пропорціональний зв'язок між рівнем Ki-67 та наявністю рецепції до статевих стероїдів [126,178,238,338]. Сама висока ступінь проліферативного процесу, визначеного за рівнем експресії протеїну Ki-67, виявлена в проліферативному ендометрії, в порівнянні з неатиповою й атиповою ГПП [126,245,250]. Аналогічні дані були отримані в дослідженнях інших авторів, що визначили більш високу експресію протеїну при аденокарциномі ніж при атиповій ГПП [356,360,361].

На думку дослідників [82,83,110], індекс проліферативної активності являється прогностичною ознакою, яка визначає життєздатність й імовірність виникнення рецидиву при неопластичних процесах.

Апоптоз, це особлива різновидність загибелі клітин, запрограмована, генетично регульована, яка контролюється на генно-молекулярному рівні [338,395]. За допомогою апоптозу елімінуються небажані або дефектні клітини (атипові, зістарені, хворі, вражені вірусом) [119,295,297]. Сигнал на запуск апоптозу може прийти як із генному, так і ззовні клітини. Деяка активація апоптозу супроводжує мітотичну активність клітин, яка виникає в наслідок впливу мітогену.

Запрограмована загибель клітин супроводжується набором характерних ознак – маркерів апоптозу, які в організмі знаходяться під контролем стимулюючих або інгібіруючих факторів [19,23,237,341,378], більшість яких останнім часом визначені й широко вивчаються [379,380,395], особливо в напрямку діагностики ризику малігнізації [359,362,399,405,417], ступеня інвазії пухлин [269,276,305], стадії агресивності пухлинного росту [154,210,257,314,315].

Апоптоз являється природнім захистом від розвитку пухлин, він є власним бар'єром для розвитку малігнізації [21,85,339]. Пригнічення та гальмування апоптозу приводить до збільшення аномальних мітозів, гетерогенності клітин з наступним автономним їх відбором [117,346,395], запуск відбувається як відповідь на різні фізіологічні стреси, які виникають в клітині при канцерогенезі, або внаслідок протипухлинної терапії [126,127,242,295]. Вивчення систем, що контролюють апоптоз, встановило його запуск при різних фізіологічних стресах, що виникають в клітинах при канцерогенезі та протипухлинній терапії [22,23,305,307]. Порушенню процесів апоптозу відводиться провідне значення в розвитку ГПП, оскільки в клітинах нормального та гіперплазованого ендометрія виявлено розмаїття експресії генів проапоптичного та антиапоптичного впливу [212,213,274].

Поліфункціональний білок p53 - продукт онко-супресорного гену P53. Ген P53 контролює клітину в стресовому стані, якщо рівень пошкоджень генному надмірний, або рівень глюкози чи кисню нижче допустимого, відбувається блокування циклу поділу клітини поки показники не нормалізуються [126,208,317], як ядерний транскрипторний фактор, забезпечує однорідність клітин, запобігає їх селекції при наявності ростових та інших переваг [339,340,440], однією із функцій якого являється блокування мітотичного циклу, зупинка в періоді G<sub>1</sub> блокування переходу в S з наступною активацією протеїнів, які репарують ДНК [225,295,339]. Таким чином, забезпечується «підкорення» кожної окремої клітини інтересам організму в цілому, при якому пошкоджені та неповноцінні клітини самостійно приймають рішення про свою смерть [384,386,388].

Втрата клітиною функції гену P53 та його білку спостерігається при злоякісних захворюваннях, а його недостатність неминуче приводить до розвитку пухлин [91,93,269,317,356,], та прискоренню швидкості їх росту [223,444]. В результаті мутації гену P53 утворюється мутантний тип mt p53, який вже не виконує своєї функції, що призводить до порушення механізмів регуляції клітинного циклу й не реалізується апоптоз [317,386,391,392], що може як ініціювати канцерогенез, так і забезпечувати агресивні властивості пухлини в наслідок її росту [6,405,406].

На стадії гальмування проліферації при проходженні блоку G<sub>0</sub>/C<sub>1</sub>S P53 виступає як антиген, при інактивації p53 виникає зростання пухлини та передпухлинних клітин [23,33,146,156]. Вивчення функції білка p53 дозволяє розробляти не лише нові підходи до лікування онкологічних захворювань, але й визначати стратегію профілактики ряду захворювань, заходи сповільнення процесів старіння [126,371,395].

Факторам, які активують апоптоз протиставлені інгібітори, до яких відноситься протеїн bcl-2, продукт аналогічного гену Bcl-2 [60,174,295,341]. В деяких роботах встановлено, що білок p53 знижує активність bcl-2, що ймовірно, сприяє запуску процесів апоптозу в пошкоджених клітинах [208,317,380].

Клітини пухлин використовують різні можливості для обходження механізмів апоптозу [23,61,313]. В ендометрії фази проліферації і в неатипованому гіперпластичному виявлений високий ступінь експресії протеїну bcl-2, суттєве зниження встановлено при аденокарциномі й атипівій ГПП [322,325,338,354]. В інших дослідженнях, отримано слабо позитивну й періодично імунонегативну експресію bcl-2 при атипівій ГПП, при аденокарциномі – слабку й, в основному, в високодиференційованих пухлинах [118,236,360].

Механізми, в яких відбувається запуск програми апоптозу, досить охарактеризовані, проте існують процеси запуску розвитку пухлин, які ще не вивчені [120,138,194,250]. На думку деяких авторів збереження порушень проліферативної активності та апоптозу в клітинах ендометрія представляє собою одну із причин рецидивування та прогресу ГПП [200,249,303,305].

Клітини пухлин використовують різні механізми для обмеження процесів апоптозу. Часто відбувається пригнічення функції гену Р53 [339,341,380]. Гальмування та пригнічення апоптозу може привести популяцію клітин, спровокованих, до потрапляння в кризис та зростанню аномальних мітозів, що сприяє зростанню гетерогенності клітин з наступним відбором автономних варіантів. В багатьох роботах зроблено заключення, що інактивація нормальної функції р53 веде до зростання прогресії неоплазії та являється стимулятором канцерогенезу [65,138,317,380].

Дослідники, в результаті проведення робіт, виділяють три блоки вікової дизрегуляції апоптозу: ядерний, мітохондріальний та екзогенний, які між собою через маркери та інгібітори запрограмованої тканинної загибелі дуже тісно пов'язані. Ними висловлена гіпотеза, що механізми апоптозу поряд із накопиченням помилок синтезу, клітино-тканинними пошкодженнями та генетичною нестабільністю, являються ознаками старіння організму в цілому [262,338,339,388].

На протязі останнього десятиріччя ведуться дослідження по вивченню генетичного дуалізму при РЕ I й II типів. Виявлено, що для пухлин I типу характерні зміни експресії РТЕН в 83% РЭ, втрата його активності описано при



передракових захворюваннях [168,238,249,251,305]. В 20-45% випадках описані порушення MSI [69,78,226,284], мутації KRAS, PT53, CDH1, PIK3CA, KRAS були відмічені як характерні зміни [1,4,291,339,346]. Deng L. et al., відмітили зміни експресії EIG121, в 3,8 рази його підвищення при малігнізації ГПЭ в РЭ I типу, але в подальшому прогресуванні експресія знижувалась. При дослідженні 28869 генів при аденокарциномі I типу і незмінному ендометрії Saghiri F.S. та співавторів, встановили зміни в експресії 621 гену. Для розвитку PE II типу характерні зміни експресії багатьох генів, зокрема, встановлені мутації TP53, CDH1, HER2/neu, p16, E-кардегіну [348,314,315].

#### 1.6. Гіпоксія, як мікроциркуляторно-тканинний фактор регуляції ендометріальних процесів

Низка досліджень присвячених мікроциркуляторно-тканинній теорії, як новій парадигмі канцерогенезу проводиться останнім часом [23,45,165]. В ній певне значення надається молекулярним механізмам контролю регулювання гомеостазу кисню [99,134,286,375]. Для живлення клітин при хронічній або неконтрольованій проліферації клітин відбуваються зміни енергетичного метаболізму. В аеробних умовах клітини перетворюють глюкозу в піруват, а потім в вуглекислий газ, в анаеробних переважає гліколізу [171,233,238,246].

Останнім часом, дослідники, в механізмах розвитку клітини, намагаються виділити основні процеси, які на клітинному та молекулярному, імуногістохімічному рівнях сприяють придбанню певних відмінних характеристик, що можуть в перспективі сприяти пухлинному росту [286,249,438,449]. В багатьох роботах представлено багато маркерів, що можуть бути задіяні в пускових механізмах, проте єдиної думки з даного приводу поки не встановлено [21,22,67].

Формуванню властивостей, що в перспективі можуть сприяти малігнізації клітини, відбувається на стадії до розвитку всіх пухлинних процесів. Дані зміни

можуть бути задіяними на рівні запальних, передпухлинних, гіпоксичних, ангиогенозних, зміни активності теломерази та довжини теломерів й інших можливих факторів та маркерів розвитку малігнізації [180,272,320].

При гіпоксії порушується енергетичний обмін, гальмується синтез біологічно активних речовин, стимулюються ангиогенез та фактори росту - тромбоцитарний, інсуліноподібний, еритропоез, проліферація клітин, стимуляція експресії протеїну p53 дикого типу, активація мембранного транспорту глюкози та її метаболізму за рахунок гліколізу [286,294,305,378,]. О. Warburg (1923) в дослідженнях показав, що заміщення кисневого дихання в клітинах на ферментацію глюкози являється початком пухлинного росту [51,268,270,276]. Автор відмітив, що навіть при наявності кисню пухлинні клітини змінюють метаболізм глюкози [157,167,192,321], прості порушення дихання клітин не приводять до малігнізації, необхідно щоб порушення були незворотними й передавались наступним поколінням клітин, та не визивали їх апоптоз [112,145,276].

В експериментальних роботах було підтверджено, що нестача кисню приводе до збільшення тривалості життя. Встановлено декілька причин, що здатні привести клітину до старіння. Можуть бути пошкодження ДНК, що виникають як результат при окислювальному стресі, та сприяють старінню клітини і затримці проліферації [64,173,229]. При цьому теломери стають критично короткими, а клітина потрапляє в стан кризи, що в подальшому обумовлює смерть клітини, або, при активації теломерази, виникає безсмертя [288,294,405]. В іншому випадку, окисний стрес визиває пряму інактивацію теломерази, внаслідок чого виникає передчасне старіння [42,147,195,273]. В інших роботах встановлено, що гіпоксичний стан може призводити до пошкодження теломер, вони стають чутливими до пошкодження із зростанням швидкості їх вкорочення [26,134,192].

Результатом гіпоксичного стресу являється надмірне вкорочення теломер, яке на певному етапі в клітині стає не лише наслідком але й її рухомою силою, яка перешкоджає проліферації, з втратою генетичної стабільності та можливістю

переходу до появи ракових клітин. В певній мірі можна заключити висновок, що теломери являються показником здоров'я даного індивіду, а при лікуванні патологічних станів, в тому числі при аденокарциномі, можуть відображати ефективність запропонованої терапії [111,112,293,294].

Клітини, які потрапили в стан недостатньої оксигенації можуть загинути шляхом апоптозу, некрозу, одночасно через активацію гліколізу та ангиогенезу вони здатні адаптуватися й вижити [5,375,417,449]. Гіпоксія може впливати на апоптоз, вона стимулює загибель як нормальних, так і неопластичних клітин через рівень p53, генів сімейства BCL-2, HIF-1 та інших, ще не ідентифікованих факторів [171,346,395], а також стимулює прогресію пухлин [53,99,157,315]. В клітинах пухлин процеси обміну проходять аномально, виникає метаболічний атипізм. В роботах існує припущення, що гіпоксія сприяє порушенню диференціюванню клітин в том числі й в пухлині, вони перетворюються в «агресивні» форми [34,46,134,268].

HIF's фактори – HIF-1, HIF-2, HIF-3 – забезпечують виживання клітин в умовах гіпоксії, за рахунок регуляції більш ніж 200 генів, та їх протеїнів, що приймають участь в ангиогенезі, еритропоезі, апоптозі, енергетичному метаболізмі, вазомоторному контролі, імунітеті [134,145,449], які діють на різних рівнях, й забезпечують збільшену доставку кисню в клітину [23,145,180,192].

HIF – гетеродимерний комплекс, що складається з альфа-субодиниці (HIF- $\alpha$ ) та бета-субодиниці (HIF- $\beta$ ). HIF- $\alpha$  на даний момент відома в вигляді декількох ізоформ (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$ ), які реагують на різний рівень кисню, з різною почасовою реакцією [53,99,276,286]. Найкраще вивчений HIF-1 $\alpha$ , його експресія виявлена в клітинах багатьох тканин та органів, де він функціонує як регулятор кисневого гомеостазу; HIF-1 $\beta$  експресується постійно, незалежно від внутрішньоклітинної гіпоксії, має важливе значення для відповіді організму на ксенобіотики [64,134,195]; HIF-2 $\alpha$  – в ендотеліальних клітинах судин; при ембріогенезі в клітинах нирок та легень; клітинах, що синтезують катехоламіни; регулює властивості стовбурних клітин, що виявлені в популяції пухлинних

клітин, при інвазивному раковому процесі експресія HIF-2 $\alpha$  пов'язана із ступенем злоякісності та експресією Ki-67 [171,229,286,375]. HIF-3 $\alpha$  – менше всього вивчений, його експресія показана в клітинах легень, мозку, серця, нирок, тимусу; припускають, що він є негативним регулятором генів, які індикуються гіпоксією [23,134,192].

Результати досліджень про взаємодію гіпоксичних показників досить мозаїчні й продовжуються вивчатись. В роботах показано, що постачання енергії в результаті гліколізу пов'язано з активації онкогенів, мутацією в гені супресорі P53, за рахунок чого клітина відхиляється від апоптоза та цитостатичного контролю [66,171,252,]. В багатьох пухлинах має місце гіпоксичний стан, в реакцію на даний прояв система підвищує рівень переносників глюкози та інших ферментів гліколітичного шляху. В дослідженнях встановлено, що змінений енергетичний метаболізм широко розповсюджений в ракових пухлинах [180,192,204,293].

Багато робіт присвячено вивченню концентрації HIF-1 $\alpha$ , яка підтримується на низькому рівні, оскільки в умовах нормоксії вона постійно присутня в клітині, але з виключно коротким періодом напіврозпаду [46,145,268,430,]. В роботах авторів, гіперекспресія HIF-1 $\alpha$  підтверджена в пухлинах молочної залози, шийки матки, ендометрія, яєчника, легень, стравоходу, шлунку, кишечника [147,157,214,269] й являється загальною ознакою наявності пухлини у людини [66,180,286,293], її концентрація пов'язана з експресією мутантного типу протеїну p53, корелює зі ступенем диференціації клітин, ангиогенезом й являється негативною прогностичною ознакою в відношенні життєздатності клітини [18,34,294,430]. На активність p53 було виявлено протилежний вплив HIF-1 $\alpha$  і HIF-2 $\alpha$ , якщо перший його активує й стабілізує, то другий пригнічує експресію й функції стражу генному [380,171,180].

В дослідях на тваринах, дефіцит HIF-1 $\alpha$  в злоякісних пухлинах зменшував прогресію й метастазування пухлини [51,55,192,301]. При передпухлинних станах спостерігається підвищена експресія HIF-1 $\alpha$ , в більшості доброякісних процесів експресії не виявлено [34,67,294]. Гіперекспресія концентрації HIF-1 $\alpha$

супроводжується зниженням продукції енергії в клітині, що визиває прояв на рівні організму ознак старіння, та захворювань, що цим обумовлені [147,212,276,362].

Існують дослідження, які підтверджують зв'язок гіперекспресії HIF-1 $\alpha$  з прогресією пухлини та несприятливим прогнозом при аденокарциномі ендометрія [134,192,244,268], що зниження кисню в клітині посилює експресію генів VEGF, GLUT1, ендотеліну-1, PFKFB3, PFKFB4 в культурі пухлинних та здорових клітин, й забезпечує адаптацію до умов із зниженою оксигенацією. Індукція експресії гену VEGF в клітинах ендометрія відбувається як через залежний від HIF механізм, так й через гормонально-рецепторну систему пов'язану з естрогенами [157,210,267,449].

На сьогодні самим активним індуктором апоптозу вважається ген P53, його протеїн – p53, в невеликих кількостях визначається майже у всіх клітинах організму.

Вважається, що антионкогенний вплив протеїну p53 проявляється через припинення поділу клітин з генетичними дефектами, потенціюється обмеження патологічної проліферації клітин, в разі пошкодження ДНК ген P53 сприяє відновленню генному, при незворотних процесах рівень протеїну p53 зростає й активує апоптоз [55,208,286,341].

При виникненні мутації гену P53, втрачається його онкосупресорний вплив, тому збільшення рівня мутантного протеїну p53 перешкоджає апоптозу й як наслідок веде до проліферативної активності клітин з порушеним геномом. При злоякісних новоутвореннях ендометрія, яєчників ген P53 вважається раннім маркером малігнізації, а в перспективі й пухлинного прогресу [23,146,147].

Дані наукових досліджень відносно вивчення p53 при гіперпластичних процесах ендометрія та аденокарциномах досить мозаїчні. Із різних джерел встановлено, що мутації гену p53 при злоякісних пухлинах ендометрія виявлені від 9% до 60% спостережень [83,208,286].

Деякими дослідниками встановлено зниження апоптозної активності в проліферативній фазі менструального циклу на тлі збільшення показників bcl-2,

та активації апоптозу в секреторній фазі, при знижених величинах bcl-2 [64,338,395]. Вважається, що збільшення концентрації протеїну bcl-2 пригнічує апоптоз. Літературні дані на рахунок показників даного білку в гіперпластичному, атипovому та малігнізованому ендометрії досить суперечливі. Існують результати робіт, які підтверджують наявність високого рівня протеїну bcl-2 в гіперпластичному ендометрії відносно аденокарциноми, також дослідники відмічають пригнічення апоптозу при високих показниках протеїну в ендометріальних поліпах [295,375,438,449]. В певних роботах було встановлено, що зростання експресії bcl-2 при проліферативному ендометрії та його збільшення при атипovих станах, були виявленні найбільші величини при аденокарциномі [309,360,428,430], в той же час інші автори отримали результати, що виявили рівень білка bcl-2 знижується при зростанні морфологічних змін і зовсім зникає при аденокарциномі [64,174,362].

Вивчення питань, присвячених етіології, патогенезу розвитку патологічних станів ендометрія свідчать про багатофакторний, багатоетапний та складний генез трансформації тканини, ряд аспектів якого до цих пір не встановлено. Значення одних факторів вивчено досить детально, відносно інших в літературі представлені досить мозаїчні результати, інших існують лише припущення.

### 1.7. Процеси ангиогенезу в ендометріальній тканині

В низкі робіт та досліджень багато уваги приділяється можливості злоякісного утворення, вмінню формувати взаємодії з мікрооточенням, оскільки сама пухлина - це складна тканина, яка складається із різних типів клітин, що взаємодіють як один з іншим, так і з здоровими клітинами організму. Вони утворюють пухлинно-асоційовану строму [15,137,207].

Клітини даної стромы являються активними учасниками процесу канцерогенезу, в залежності від чого формуються відмінні якості ознак пухлини. Для певних пухлин, являється характерним наявність внутрішньо пухлинних клонів, що утворюються при взаємодії клітин різного генетичного характеру.

Такі взаємовідносини також являються ознаками пухлинного процесу, коли малігнізована тканина сприймається як скупчення мікрооточення пухлини та клональної гетерогенності [193,199,416,447,448].

Стимуляція до покращення кровопостачання тканини здійснюється ангиогенними стимулами. Процесом, що призводить до утворення нових кровоносних судин, не залежно від наявності існуючих, являється ангиогенез [52,171,239,429]. В дорослому віці, в фізіологічних умовах, дані механізми спостерігаються при фолікулогенезі, загоєнні ран, в проліферуючому ендометрії, при забезпеченні безперервного ремоделювання [95,197,446]. В процесі збільшення тканинної та клітинної атипії в ендометрії підсилюється неоангиогенез [241,293,385].

Постійний динамічний процес регуляції ангиогенезу виникає при взаємодії активаторів та інгібіторів [170,320,416]. Основним його стимулом активації являється гіпоксія, як при фізіологічних так і патологічних умовах, в наслідок чого HIF- фактори проникають в ядро клітини, зв'язуються з відповідними ділянками, змінюють транскрипцію деяких генів, в тому числі генів VEGF [9,15,166,429].

Пухлинній тканині, як і фізіологічним тканинам необхідні кисень, та речовини, що споживають тканину, а також необхідним є виведення продуктів метаболізму [66,172,235,238], даним процесам відповідає неоваскуляризація [18,55,193,305]. При пухлинному ангиогенезі процес завжди активований, існують відмінності від фізіологічного, за рахунок забезпечення доставки кисню й поживних речовин до злоякісної тканини та виведення продуктів метаболізму [45,171,235].

Пухлина об'ємом більше 1-2 мм<sup>3</sup> потребує власної системи кровопостачання [193,197,262,417]. Неопластичні клітини можуть залишатись в неактивному стані на тривалий проміжок часу, внаслідок наявності стійкого балансу між ангиогенними та антиангиогенними факторами [53,166,320,367]. Злоякісність характеризується: нечутливістю до інгібіторів росту,

самодостатністю ростовими факторами, відхиленням від апоптозу, іморталізацією, ангиогенезом, метастазуванням, інвазією [262,293,301,342].

В багатьох роботах показано, що ангиогенні регулятори являються сигнальними протеїнами, що зв'язуються з рецепторами на поверхні ендотеліальних клітин судин. Ангиогенез завжди активований, при злоякісних новоутвореннях, з особливими ознаками: для пухлини не властиві системи артеріол, капілярів й венул [235,414,446]. Формуються неповноцінні судини, в основному капілярного типу, в яких порушений ендотелій та базальна мембрана [240,241,305,420], з встановленим раннім ростом капілярів, надмірне розгалуження судин, змінний кровоплин, властива схильність до мікро кровотеч [9,15,239,240]. Для пухлин з периферичним типом перфузії, характерним являється наявність некрозів в центрі пухлини, для центрального типу – навпаки. Проте, як центральний так і периферичний тип перфузії в одній пухлині можуть перекриватися [74,235,385,396]. З прогресуванням процесу зв'язок періцитів з ендотелієм слабшає, а високі концентрації VEGF проявляють себе як фактор, що значно підвищує проникливість судин [158,215,407,408].

Основним в новоутворенні кровоносних та лімфатичних судин вважається сімейство VEGF. Рівень експресії VEGF прогресивно зменшується після народження, й знаходиться на низьких рівнях в більшості тканин окрім місць з активним ангиогенезом: яєчники, матка, шкіра. Відомо 6 факторів росту VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, плацентарний фактор росту (PLGF) [15,28,193,197,416]. Із них VEGF-A один із головних, який експресується в гладком'язових клітинах судин, макрофагах, клітинах пухлин [172,193,244,390].

В мікрорайоні, в тканині з тенденцією до розвитку пухлини, виникає недостаток постачання кисню, який порушує в самій тканині продукцію VEGF. Як основний індуктор ангиогенезу VEGF стимулює реакції, за допомогою яких ендотеліальні клітини мігрують, проліферують, збираються в трубки й формують зв'язану сітку [165,207,262] його експресія регулюється гіпоксією, гіпоглікемією [193,416,446].



При перевищенні метаболічних потреб перфузійної здатності існуючих судин відбувається стимуляція ангиогенезу. В фізіологічних умовах процеси ангиогенезу проходять з помірною інтенсивністю й активуються для регенерації пошкоджених тканин, каналізації тромбів, при циклічних змінах в яєчниках, проліферації ендометрія, росту ембріональних та постнатальних тканин, що пов'язано або з гормональною стимуляцією, або як відповідь на гіпоксію та гіпоглікемію [9,170,385].

В роботах було виявлено, що VEGF-A відіграє важливе значення в новоутворених кровоносних судинах при утриманні ендотеліальних клітин ще до приєднання до них періцитів та перешкоджанню апоптозу ендотеліальних клітин й зворотному розвитку незрілих судин [138,170,193,239]. На сьогоднішній момент, в багатьох дослідженнях, розглядаються механізми пригнічення імунної протипухлинної відповіді при синтезі пухлиною VEGF [23,138,170,193].

В одних дослідженнях було показано, що при вивченні раку молочної залози зв'язок експресії VEGF-A з гіпоксією та підтверджено ангиогенний ефект естрогенів, інші автори отримали антиангиогенний вплив антиестрогенів, в тому числі, через інгібіцію VEGF-A [28,52,139,153]. Підвищена експресія VEGF-A при спадковому раку молочної залози в порівнянні із спорадичним, також аналогічна закономірність була виявлена при вивченні експресії HIF-1 $\alpha$  [155,157,270], в роботах встановлено прямий кореляційний зв'язок між експресією HIF-1 $\alpha$  та щільністю кровоносних судин, при спадкових формах раку [165,167,207,416].

Досить мозаїчні результати робіт з вивчення VEGF-C, VEGF-D, авторами встановлено їх значення в індукції лімфогенезу, деякі дослідники вважають співвідношення даних факторів, як прогностичний показник враження лімфатичних вузлів [15,67,238,416].

Активно приймають участь в ангиогенезі клітини імунної системи [153,166,429]. Макрофаги, нейтрофіли, попередники мієлоцитів, що розташовані на межі неоплазованих тканин та їх інфільтрують, сприяють запуску ангиогенезу, підтримують постійний ангиогенез [15,30,170,171].

В багатьох дослідженнях була продемонстрована роль ангіогенних факторів та їх рецепторів при васкуляризації пухлинної тканини, а також встановлено взаємозв'язок з перспективою захворювання та ефективністю лікування [139,93,239]. Було встановлено достовірне збільшення концентрації VEGF при пізніх стадіях аденокарцином, при початкових процесах та наявності ГПП різниці не виявлено [429,437,388,413].

В багатьох роботах, було виявлено розвиток інвазивного раку, при якому, його ангіогенез індукується рано, як на модельних тваринах так і у людей в процесі багатоступеневого розвитку пухлини. Виявлено, що при патогістологічних дослідженнях дисплазій та карцином *in situ* більш раннє порушення ангіогенезу в тканинах [155,166,220].

В фізіологічному ендометрії синтез VEGF стимулюється впливом естрадіолу, при неоплазії даний вплив погіршується, або зникає [52,161,262]. В роботах авторами було виявлено високо достовірний негативний зв'язок між концентраціями VEGF та рецепторами прогестерону при гіперплазіях в ендометрії, в інших дослідженнях взаємозв'язок між експресією VEGF та рецепторами прогестерону взагалі був відсутній [15,28,170,172].

#### 1.8. Активність теломерази та довжина теломер в клітинах ендометріальної тканини

Наявність необмеженого реплікативного потенціалу клітин (подолання «ліміту Хейфліка») - являється однією із невід'ємних ознак пухлинного процесу, що пов'язано з активністю теломерази, ферменту, що добудовує втрачені, в процесі реплікації, теломерні повтори [23,123,139,144,150,262]. Теломераза сприяє відновленню теломер та їх синтезу, що приводить до іморталізації клітин [128,169,181,385], які проліферують в культурі без ознак фізіологічного старіння [21,83,277].

В дослідженнях указано, що для вирішення питання про можливий анти- чи проапоптозний вплив теломерази потребує час для вирішення питання. Останнім

часом зустрічаються роботи, де автори вказують на вплив теломерази на апоптоз через попередження залежного від мітохондрій механізму посередньо зв'язку з протеїнами сімейства Bcl-2 [123,295,338]. В науковій літературі домінують роботи, які вказують на антиапоптозний вплив теломерази [123,181,187,338].

Все більш пильну увагу привертає ендометрій з притаманними йому властивостями морфологічної пластичності, наявністю проліферативної й секреторної мінливості та експресією теломерази [174,187,256,301]. Результати робіт по вивченню активності теломерази в ендометріальній тканині різняться досить широким розмаїттям [5,26,181]. Деякими авторами було встановлено, що в ендометріальній тканині активність теломерази зростає в проліферативну фазу й знижується в секреторну, але в будь-якому випадку вона значно нижче ніж при пухлинному процесі [123,283,288,330].

Теломераза представляє собою високомолекулярний рибонуклеопротеїновий комплекс [102,144,256,273], ферментативна активність якого потребує двох основних компонентів - зворотної транскриптази (TERT), що функціонує в комплексі з теломерною РНК (TER), яка вміщує матричну ділянку для синтезу теломерних повторів, а разом з додатковими компонентами, забезпечує активність ферменту, з присутніми властивостями, які, до сих пір, не встановлені [111,277,421,422]. Теломеразна активність залежить від кількості ферменту в клітині, що залежить від рівня експресії генів hTERT, hTR, які представлені в організмі людини лише однією копією [22,23,114,422].

В дослідженнях підтверджено антиапоптозний вплив теломерази через модифікацію мітохондріальних функцій, а також продукції активних форм кисню [42,338,395], не залежно від впливу на теломери вона здатна підвищувати проліферацію клітин [231,307,330] та їх життєздатності [123,144,161,166,218], приймає участь в виправленні пошкоджень ДНК [21,277,406,422]. Деякими дослідниками висловлено припущення, що функції теломерази не обмежені лише подовженням теломер [36,42,123,181], вона приймає участь в регуляції експресії генів, в відповідь на пошкодження ДНК, та сприяє ухиленню від апоптозу [114,241,288]. Комплекс пептидів епіфізарного походження може

активувати hTERT [21,101,277,278], протеїни шелтеріновського комплексу впливають на активність теломерази, а також приймають участь в синтезі теломер теломеразою [144,158,215,283].

Теломераза це специфічна структура, яка при активації добавляє теломерні повтори [181,185,293]. В процесі життєдіяльності організму встановлено, що рівень теломерази ретельно регулюється в клітинах різного типу [36,114,187,256,293], оскільки вкорочення теломер й обмеження поділу приводить до сенесенсу клітини [42,144,256,421], виживають лише клітини-мутанти, що реактивують теломеразу, або зберігають життєздатність клітини за рахунок утворення гібридних хромосом [101,278,367,395], такі клітини являються стійкими до фізіологічного старіння [36,123,195].

Теломеразна активність присутня в ембріональних, стовбурних клітинах, лімфоцитах, судинних ендотеліальних клітинах, волосяних фолікулах, в клітинах з потенціалом безмежного поділу, основна більшість соматичних клітин не експресують теломеразу [114,242,421,422]. Не досконало вивчені механізми всіх можливих функцій теломерази, особливий інтерес визиває взаємозв'язок процесів проліферації з тривалістю життя клітини та її енергозабезпеченням [273,322,366,385]. Теломерні повтори та їх кількість представляють собою основний критерій теломеразної активності [23,42,139,153,422].

Теломери являються ДНК-структурами, що захищають кінці хромосом й пов'язані із здатністю клітини до поділу [24,82,102,218], вони складаються із комплексу нуклеотидів і, в соматичних клітинах, з кожним поділом зменшуються [123,144,166,279], що на певному етапі втрачає здатність захисту кінців хромосом від їх злипання [273,277,320], в наслідок чого відбувається дестабілізація каріотипу, яка загрожує життєздатності клітини [25,144,277,278]. Тому, довжина теломер визначає кількість її поділів, перш ніж відбудеться її зменшення до такого розміру, коли будуть втрачені захисні властивості [42,80,112,278].

Експресія теломери підвищена майже в 90% безсмертних клітин, в тому числі й в пухлинних [123,141,153,278]. Вкорочення довжини теломер до 5-8 т.п.н., коли довжина теломерного повтору не дозволяє утворюватися t-петлі й клітина сприймає теломерний кінець, який приймає вільну конфігурацію, як сигнал пошкодження ДНК [23,101,220,330], що визиває перехід клітини до стану реплікативного старіння й сповільненню або припиненню проліферації [42,114,185,238], тому довжину теломер розглядають як годинниковий механізм, що обмежує поділ клітин [5,187,288,385]. Систему теломери-теломераза, деякі автори пов'язують із старінням клітин та всього організму [42,71,123,181]. На вкорочення теломер впливають також активні форми кисню [26,144,187]. Наявність критично коротких теломер потребує подальшого вивчення, оскільки в таких клітинах замість апоптозу може відбутися малігнізація [23,118,181,335].

Можливу іморталізацію пухлинних клітин деякі дослідники пов'язують із наявністю властивості підтримувати певну довжину теломер, так як скорочення довжини теломер в певній мірі оцінюють як часовий механізм життєдіяльності клітини [54,84,185,288,383].

Роботами авторів було виявлено вплив гормону кортизолу на пригнічення імунними клітинами стимуляції теломеразної активності, внаслідок чого, може бути встановлена схильність до різних захворювань на тлі тривалого підвищеного рівня даного гормону в крові й виснаженні імунної системи [16,76,135,424].

Апоптоз і сенесенс - процеси, що обумовлюють захист клітини від малігнізації, така програма генетично обумовлена. Іморталізація, що виникає при пухлинних процесах, пояснюється здатністю підтримувати довжину теломер, й уникати фізіологічного старіння та запрограмованої смерті клітин [338,346,427].

Значне вкорочення теломер та злипання кінців хромосом при неоплазії було виявлено в експериментальних роботах [26,112,277,359]. Іншими дослідниками встановлено підвищення експресії гену hTERT при РЕ, відсутність змін при простій та атиповій ГПП [84,166,367]. Підтверджено незначну теломеразну

активність в фазу проліферації та її зростання при ендометріоїдній карциномі [21,278,348,414]. При вивченні комплексу теломера-теломераза в ракових клітинах молочної залози, було встановлено, що в передпухлинних станах виявлено вкорочення теломер, але не встановлено реактивації теломерази, при карциномах виявлено підвищення експресії теломерази й реконструкція довжини теломер, автори припускають, що затримка активності теломерази сприяє виникненню мутацій в клітинах пухлин [44,213,417,422].

В тканинах, які були визначені гістологічно як ракові, спостерігається реактивація теломерази в 85-90% зразків [43,195,202,262,421]. Високі рівні експресії теломерази властиві імортальним клітинам. Існують додаткові механізми, які обмежують проліферативний період життя певних типів клітин, не зв'язаних з теломерами [277,278,283,383]. Доцільність вимірювання експресії теломерази рекомендується при диференціальній діагностиці доброякісних та злоякісних утворень, в тому числі й ендометрія, а також раннього виявлення малігнізації [40,123,175,231].

В роботах автори доказують, що теломери в пухлинних клітинах значно коротше, ніж в статевих та стовбурних, що може сприяти загибелі пухлинних клітин при пригніченні теломеразної активності [23,144,161,278,323].

Останнім часом в наукових та практичних роботах широко вивчається і обговорюється можливість використання пригнічення теломеразної активності під час терапії пухлин [42,80,158,218,278]. Стабілізація теломер є важливим етапом в малігнізації, що дозволяє вважати теломеразу, як мішень при протипухлинній терапії, оскільки в більшості життєдіяльності соматичних клітин немає необхідності в теломеразній активності [20,102,144,414], проте вона існує при виникненні неопластичного процесу та його росту [166,210,214,383,417].

### 1.8.1. Експресія теломерази, довжина теломер та процеси апоптозу на тканинному рівні

В деяких дослідженнях встановлено зростання кількості протеїну p53 при зниженні експресії hTERT [102,288,339,380]. Білок p53 являється основним фактором в клітині на шляху передачі онкологічних стресів [21,26,144,279], він контролює цілісність ДНК [23,42,421,422]. Мутації в ДНК накопичуються під час сенесенсу клітини, P53 видаляє не функціонуючі старі та ракові клітини за рахунок запуску процесів апоптозу, блокування поділу на стадії G<sub>1</sub> [102,278,380,408], таким чином видаляються лише пошкоджені клітини [161,219,277,330]. В роботах указано, що інактивація p53 здатна затримувати, проте не відмінити реплікативне старіння соматичних клітин [123,339,341,342].

Клітиною, укорочені теломери сприймаються як сигнал пошкодження ДНК [56,104,214,321,359]. Протеїн p53 передає даний сигнал на клітинний цикл, відбувається обмеження числа поділів, та незворотня зупинка в фазах G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>/M циклу поділу клітин [217,341,361,362]. Дана клітина вважається генетично мертвою, хоча вона не гине, але і не здатна до поділу, відбувається сенесенс [23,278,283]. Не встановлено, яким чином відбувається активація p53 при вкороченні теломер [5,42,126,295].

В багатьох роботах показано, що теломери є ДНК-структурами, й вони зв'язані з властивостями клітини до реплікації [144,164,279,367]. В процесі вікового старіння в тканинах відбувається накопичення старіючих клітин, резистентних до апоптозу, що може являтися одним із механізмів розвитку процесів малігнізації з віком [315,321,414,444]. Сама довжина теломер визначає кількість поділу клітини, перш ніж відбудеться її пошкодження та втрата захисних функцій [42,101,277].

Деякі дослідники виділяють три етапи у віковій дизрегуляції апоптозу – мітохондріальний, ядерний та екзогенний. Ядерний та мітохондріальний тісно між собою пов'язані. Ядерний механізм запускається при зміні експресії та активності транскрипційного фактору p53 із збільшенням віку, що стимулює або

пригнічує роботу протеїнів, які приймають участь в реалізації механізмів апоптозу, в тому числі й через вплив на ген Bcl-2. Мітохондріальний механізм здійснюється за допомогою синтезу активних форм кисню та протеїнів bcl-2, що знаходяться під наглядом p53. Взаємозв'язок міжклітинного та ядерного механізмів обумовлено також і p53 та пов'язано із зменшенням в міжклітинному просторі факторів (гормонального та цитокінового характеру), які сприяють виживанню клітин [23,56,102,210,264,385].

Багато дослідників вважають апоптоз як один із центральних механізмів старіння організму, накопичення помилок синтезу й пошкодження клітинотканинного рівню та з генетичною нестабільністю, що виникають в результаті сенесенсу клітин та порушеннями етапів запрограмованої генетичної загибелі клітини [154,338,395].

В фізіологічних умовах, пріоритетним в захисті організму від онкології являється виділення лише пошкоджених клітин в результаті запрограмованої загибелі [24,138,187]. Існує припущення, що старіння клітин виникло з метою захисту від поділу генетично пошкоджених й переходу їх в неоплазію, певне значення в цьому процесі віддається гену P53, як стражу генному та супресору пухлин [208,273,341]. В клітинах, що досягли ліміту Хейфліка, виникає зупинка мітозу, яка визвана активацією P53 [138,158,380,422], білок p53 експресується в усіх видах клітин у вигляді неактивного латентного транскрипційного фактору [92,317,380], лише під час стресового впливу – пошкодженні ДНК, оксидативному стресі, вкороченні теломер, активації онкогенів відбувається активація p53 і як наслідок апоптоз [23,102,278,380].

На генно-молекулярному рівні регулюється рівень апоптозу, запрограмованої загибелі клітин, яка забезпечує збереження генетично запрограмованої кількості клітин для кожного певного органу (тканини) [262,338,395].

Наявність властивості в клітинах неоплазії відрізняє їх від соматичних, оскільки для них необхідним є наявність необмеженого потенціалу реплікації, в результаті чого утворюється адекватна кількість клітин, що формують пухлину.



При проліферації в культурі клітин, в першу чергу, на певному етапі клітини приходять до індукції фізіологічного старіння, інші успішно обходять даний процес й переходять в фазу кризи, в якій більшість клітин гинуть, ті що пережили кризу набувають можливості до іморталізації. Такі клітини володіють можливістю до поділу без ознак старіння [57,158,164,277,288].

Сенесенс клітин – це генетично обумовлений процес, який в результаті повинен закінчитись апоптозом, або некрозом [21,137,264,342,373] й проявляється незворотною блокадою циклу поділу, зупинкою реакції клітини на стимули проліферації й фактори росту при наявності критично вкорочених теломер та нерепарованих пошкоджень ДНК [63,154,257,321]. Накопичення генетичної гетерогенності – це основна властивість злоякісних пухлин, як захист від малігнізації існує їх відправка в апоптоз, що являється основною функцією p53 [16,95,380,391].

В багатьох дослідженнях встановлено значення соматичних мутацій та репарації ДНК в процесах старіння клітини, наводить вчених на думку про безпосередній зв'язок з процесами диференціації та програмованої клітинної загибелі й малігнізованного росту. В цілому для виживання й існування організму необхідним є виведення таких клітин із життєдіяльності, щоб уникнути передачі генетичних пошкоджень нащадкам [19,162,264,320].

Ризик виникнення неконтрольного росту в тканині та цілому організмі досить високий на початкових стадіях [241,284,293]. Для організму вибір конкретної стратегії репарації ДНК, блокади проліферації або апоптозу, в багато чому залежить від типу клітин, їх мікрооточення, локалізації кровопостачання, характеру ушкоджуючого фактору [74,135,195,241], проте більшість дослідників вважають, що пошкодження ДНК являється ключовим механізмом для виживання многоклітинного організму [161,166,219,321], інші до даного процесу підключають епігенетичні та природні фактори [50,142,314,406].

Старіння і апоптоз – це два взаємних процеси, що захищають організм від розвитку малігнізації [21,214,320]. В фізіологічних умовах процеси сенесенсу і апоптозу відбуваються в організмі не одночасно. Період включення механізмів

апоптозу від моменту критичного вкорочення довжини теломер може сягати декілька місяців, навіть років [321,338], вивчення процесів тривалості даного механізму проводиться багатьма вченими [23,215,266,321].

Сенесенс клітин – це універсальний процес, що розвивається як реакція на пошкодження певного рівня, в тому числі й пошкодження теломер [42,81,142,417]. Види пошкоджень які запускають клітину переходить до стану старіння досить схожі з тими що стимулюють апоптоз [74,196,417]. З погляду еволюційної теорії, сенесенс клітин загадковий, до кінця не вивчений процес [24,321], оскільки механізми апоптозу для організму являються досить доцільними, гине клітина з наявністю нерепаріруємих пошкоджень ДНК, що не успадковуються нащадкам [166,315,417,428], тому залишається не зрозумілим, чому в організмі поряд з народженням клітин, їх апоптозом, існує сенесенс [151,153,395].

З'ясування значення соматичних мутацій та репарацій ДНК в механізмах сенесенсу залишає відкритим питання про їх безпосередній зв'язок з процесами апоптозу, диференціації та малігнізації, й іморталізації [153,195,260,417]. Вибір конкретної тактики на пошкодження клітин залежить від типу клітин, їх локалізації, мікрооточення, характеру пошкодження, та впливу пошкоджуючого фактору. Для виживання організму, більш безпечним являється запуск механізмів видалення генетично пошкоджених клітин, ніж наявність скупчення клітин з неконтрольованим автономним ростом [30,195,234,241].

В процесі дослідження у більшості злоякісних клітин було виявлено наявність досить невеликої довжини теломер, що може свідчити про порушення процесів стадії реплікативного старіння [123,181,185,283]. Існує припущення, що в малігнізованих клітинах порушені процеси, які контролюють зупинку поділу в  $G_1$  та клітині, не зважаючи на критично короткі теломери, продовжують ділитися, в результаті чого може виникнути нестабільність генному [185,312,365,383,401]. Дана гіпотеза отримала своє підтвердження в дослідженнях молекулярного механізму активації P53 як стражу генома. Автори встановили, що в злоякісних клітинах протеїн p53 зникає із-за мутації генному,

або дезактивації його функції вірусами, що визивають рак. Не зважаючи на критично короткі теломери і навіть при їх відсутності, без функціонуючого р53 клітина здатна до іморталізації, що сприяє нестабільності генному [22,56,157,215].

Багатоступеневий процес малігнізації клітин впливає на багаточисельні хромосомні зміни, проте не кожна пошкоджена клітина стає злоякісною. В малігнізованих клітинах можуть виявити більше 10 мутацій, в більшості випадків, дефектні клітини гинуть або від апоптозу, або від клітин імунної системи [161,217,220,395]. В деяких злоякісних клітинах може реактивуватися теломераза, яка підтримує довжину теломер на певному рівні, необхідному для їх функціонування та в подальшому іморталізації [262,277,422].

Певна роль відводиться, інгібітору апоптозу, гену Bcl-2, який експресується в трансформованих клітинах, блокує запрограмовану загибель клітин, сприяє виживанню малігнізованих [176,295,360]. При сенесенсі клітин спостерігаються зміни експресії даного гену, що супроводжується підвищенням оксидантного стресу [20,90,212]. В експериментальних роботах, при трансфекції гену Bcl-2 в ендотеліальні старіючі клітини мишей, виникало зменшення мітохондріального оксидантного стресу, відновлення потенціалу мембран мітохондрій, покращення ангиогенезу [153,158,317]. В сучасних літературних роботах домінує гіпотеза про антиапоптозний вплив теломерази на рівні модифікації мітохондріальних функцій, за рахунок взаємодії з протеїнами сімейства Bcl-2 [83,93,174].

Згідно з теорією еволюції процес старіння клітини є загадковим універсальним феноменом [114,181,241,296,338]. Механізми, що спонукають клітину потрапляти в стан сенесенсу, досить подібні з тими, що сприяють розвитку апоптозу. З позиції розвитку та росту організму, еволюційно для цілого організму та генному апоптоз являється доцільним, оскільки видаляє клітини, що потрапили під ушкодження, або пройшли свій ліміт проліферації. До цих пір невстановлено, чому в організмі поряд с народженням та запрограмованою загибеллю, має місце не лише апоптоз, але й старіння клітин [8,174,236].

В огляді Narangana D. et al. (2017) обговорюються механізми проліферативної та регенеративної здатності ендометрія людини. Вказуючи на феномен «вічної молодості», що зберігається ендометрієм впродовж усього життя жінки у порівнянні з іншими жіночими репродуктивними органами, автори дійшли до висновку про те, що дисфункції теломерази та теломер можуть відігравати важливу роль у розвитку різних видів патології ендометрія [231,232].

Схема функціонування основних субодиниць теломерази та їх взаємодії з теломерним комплексом (А) виглядає наступним чином. З білків укриття теломери, фактори повторного зв'язку 1 (TRF1) і 2 (TRF2) зв'язуються безпосередньо з дволанцюжковою теломерною послідовністю, а захисний білок-1 теломер (POT1) - з одноланцюговим звисом; TIN2 зв'язується з TRF1, RAP1 зв'язується з TRF2 і TPP1 зв'язується з POT1. Асоційовані з теломеразою білки NOP10, NHP2 та GAR1 утворюють мотив H/ACA - тетрамера, пов'язаного з теломеразою зворотної транскриптази (hTERT), з дискерином [102,277,283,422].

Чотири функціональні домени hTERT (В) впливають на динаміку відновлення теломер. N-кінцевий домен теломерази (TEN) відіграє роль у наборі теломерази в теломери, а також у повторному синтезі теломер. Теломерний РНК-компонент (TERC) - зв'язуючий домен (TBD) взаємодіє з hTERC; а домен зворотної транскриптази (RT), і розширення С-кінця (СТЕ) сприяє активності ферменту зворотної транскриптази [42,101,187]. У свою чергу hTERC (С) містить декілька основних елементів: 5 'область, що містить (А) домен псевдовузла та (В) елемент-петлю кінця стовбура, що містить шаблон 11 нуклеотидних РНК та (С) граничний елемент шаблону [76,123,144,278]. Обидва домени А і В є важливі для стабільності hTERC *in vivo*, і вони взаємодіють з hTERT. 3 'область РНК, що стабілізує, містить (D) мотив H / ACA, який взаємодіє з дискерином або будь-яким іншим трьома компонентами RNP H/ACA (NOP10, NHP2 та GAR1), та (Е) транс-активууючий домен, що містить CR4 / 5 С, який також пов'язує hTERT [114,142,293,330]. Елемент межі матриці разом з 3 'кінцем перешкоджає синтезу ДНК поза матрицею [23,151,367].

Даний процес виглядає складно, однак на думку більшості дослідників наше розуміння процесів регуляції клітинного циклу та механізмів клітинного старіння є вельми недосконалим. Активність теломерази багато в чому залежить від впливів естрогенів та прогестерону. Під час туморогенезу ця регуляція стає дисфункціональною, забезпечуючи клітини конститутивною високою кількістю ТА, надаючи селективну перевагу та високу проліферативну здатність. Крім цього, біологія теломерази та теломери клітин едометрії може бути змінена за допомогою клітинних взаємодій у новому середовищі (наприклад, ендометріїдні ураження, що ростуть у порожнині очеревини). Краще розуміння цих процесів може сприяти формулюванню нових утрочань [153,262,330,422].

#### 1.8.2. Експресія теломерази, довжина теломер та гіпоксія

В роботах присвячених питанню про вивчення стресу, в тому числі й гіпоксичного, змінах та впливу на старіння клітин, авторами наведено дані на предмет вкорочення теломер, що *in vitro* супроводжувалося зменшенням життя клітини. При вивченні недостатньої концентрації кисню на лініях фібробластів людини було виявлено суттєву зворотну кореляцію між швидкістю вкорочення теломер та антиоксидантною активністю [171,229,288]. Автори вказували на здатність оксидантів не лише зупиняти вкорочення теломерів але і збільшувати тривалість реплікативного життя [34,42,114,175]. Як висновок, було запропоновано, що довжина теломер може бути як біомаркер кумулятивного впливу стресу та в літньому віці показувати ризик зростання захворювання [76,144,164,321]. Деякі дослідники вважають теломери як «сторож» клітини, які при пошкодженні генному видаляють небезпечні клітини із середовища проліферуючих клітин [144,256,277].

Укорочення теломер сприймається клітиною як пошкодження ДНК, протеїни, що приймають участь в моніторингу та регуляції теломерної ДНК приймають та передають даний сигнал в цикл клітини. Після отримання даного стимулу соматичні клітини здійснюють обмежену кількість поділів і приходять

до стадії незворотної зупинки [85,166,187,273]. В роботах присвячених питанню про вивчення стресу, в тому числі гіпоксичного, змінах та впливу на старіння клітин, авторами наведено дані на предмет вкорочення теломер, що *in vitro* супроводжувалося зменшенням життя клітини. При вивченні недостатньої концентрації кисню на лініях фібробластів людини було виявлено суттєву зворотну кореляцію між швидкістю вкорочення теломер та антиоксидантною активністю [112,277,321,408].

Автори вказували на здатність оксидантів не лише зупинити вкорочення теломер, але і збільшувати тривалість реплікативного життя [147,256,283,288]. Як висновок, було запропоновано, що довжина теломер може бути як біомаркер кумулятивного впливу стресу та в літньому віці показувати ризик зростання захворювання [49,112,278].

З віком відбувається накопичення в тканинах клітин стійких до апоптозу, що і акумулює множинні пошкодження, які можуть в більшості випадків привести до малігнізації. Авторами вказували на здатність оксидантів не лише зупинити вкорочення теломер але і збільшувати тривалість реплікативного життя [114,120,182,241].

### 1.8.3. Можливі фактори зв'язку між експресією Hif-1 $\alpha$ , теломерази і VEGF

Окислювальний стрес може активувати протеїни, що являються супресорами пухлинного росту, в тому числі й p53. Пошкодження ДНК, що виникають, активують регулятори клітинного циклу й сприяють затримці клітинного циклу й сенесенсу, оскільки при зниженні проліферації теломери стають критично короткими, й клітина потрапляє в стан кризи, в наслідок чого клітини підлягають апоптозу, або в них виникає реактивація теломерази й вони стають імортальними [64,184,250,305]. Передчасний сенесенс клітин, при окислювальному стресі, може бути наслідком прямої інактивації активності теломерази [201,213,315]. Існують експериментальні роботи, в яких показано, що гіпоксія приводе до збільшення тривалості життя [157,342,438,444].

Існує припущення, що довжина теломер являється мірою здоров'я, а її вимірювання можна оцінювати при ефективності терапевтичних заходів [26,112,256,342]. Теломери та їх критичне вкорочення при окислювальному стресі, на певному етапі, стає не лише наслідком патологічних змін, але й проявляє себе як руйнівна сила, що переважає регенерації клітин, в наслідок чого такі клітини втрачають генетичну стабільність, й можуть призводити до малігнізації [45,82,142].

При окислювальному стресі антиоксиданти здатні зупиняти вкорочення теломер та збільшувати тривалість реплікативного життя клітин [99,256,315]. Були отримані переконливі дані, які підтверджують вкорочення теломер під впливом хронічної гіпоксії та деяких інших факторів, що супроводжувалось вкороченням тривалості життя клітин *in vitro*, а також виявлено зворотній кореляційний зв'язок між швидкістю вкорочення теломер та антиоксидантною активністю [278,283,293,336]. Дані гіпотетичні результати свідчать, що довжина теломер може розцінюватись як прогностичний маркер ризику захворювань, особливо в похилому віці. Самі по собі укорочені теломери являються не лише показником кількості поділу клітини, але й впливу мутаційного процесу, особливо оксидативного стресу при якому короткі теломери сприяють запуску процесів сенесенсу [123,238,421].

В процесах регуляції клітинного циклу, малігнізації та ангиогенезу hTERT і фактори росту, взаємодіють по механізму позитивного зворотного зв'язку [5,134,330,388]. Вченими в експериментальних роботах, на основі естрогену була розроблена молекула, яка активувала ген теломерази, що знаходився в сплячому стані. У мишей відбувалась інтенсифікація багатьох процесів, народження нових нейронів та інших клітин організму, збільшення розмірів статевих залоз, селезінки та мозку [94,110,124,275,368].

## 1.9. Інсуліноподібний фактор росту в клітинах ендометрія

Групу факторів росту, структурно схожих на інсулін, представляє собою інсуліноподібний фактор росту (IGF – insulin-like growth factor). Його функція значно різноманітна, ніж передача сигналів росту, він здійснює ендокринну, аутокринну, паракринну регуляцію процесів росту, розвитку й диференціювання клітин і тканин організму [44,247,248]. Багато дослідників вважають його одним із суттєвих факторів [248,333,419].

В багатьох роботах досить пильної уваги заслуговує дослідження концентрації та додаткових функцій IGF, який вважається одним із найбільш значимих факторів, що приймають участь в проліферативних процесах органів репродуктивної системи і в тому числі ендометріальної тканини [12,27,139,279].

При неоплазії виникає особливість в порушенні регуляції циклу клітин. В дослідженнях встановлено, що індукція інсуліноподібного фактору росту-зв'язуючого протеїну-3 реалізується під впливом «дикого» але не «мутантного» варіанту гену p53, а інсуліноподібного фактору росту-зв'язуючого білку-1 в ендометрії пригнічується впливом прогестинів та інсуліну, що в перспективі сприяє, при інактивації p53 та дефіциту прогестинів виникненню умов для надлишкового впливу IGF-1 на тканини [208,317,419]. В ендометрії виробляються багато факторів, в тому числі й IGF та VEGF, які поряд з естрогеновими активаторами володіють проліферативною активністю. Основними переносниками мітогенного сигналу являються фактори росту, які здатні стимулювати або пригнічувати поділ клітин та їх диференціювання, в тому числі й в ендометрії. В дослідженнях встановлено імітуючий естрогеноподібний вплив факторів росту, та взаємну стимуляцію естрогенами продукції факторів росту [15,52,271,309].

IGF-1 та інсулін володіють впливом на гормонально обумовлені проліферативні процеси ендометрія [191,266,401]. Медіаторами естрогеноподібного впливу на ендометрій та стимуляцією активності теломераз володіють IGF1 та IGF2 [59,168,239,242]. При вивченні мітогенного ефекту було



встановлено, що у IGF-1 він втричі вищий ніж у IGF-II, і в 30 разів більший ніж у інсуліну [177,242,289]. В дослідженнях встановлені факти про існування певного перехресту естрогенозалежного та IGF-I обумовленого сигнальних шляхів в гормональнозалежних тканинах [191,248,290,296].

Існують дослідження, що підтверджують основне джерело синтезу IGF яким являється печінка, проте в багатьох роботах показано можливість його синтезу злоякісними пухлинами [173,290,296]. В умовах абсолютної або відносної гіперестрогенії виникає стимуляція експресії IGF-1 та IGF-II в ендометрії в подальшому відбувається проліферативна активність [23,195,242,247,297]. На тлі розвитку ГПП встановлено дисбаланс в системі інсуліноподібних факторів росту, який проявляється підвищеним вмістом рецептора IGF-1 в сироватці крові [139,164,271]. Концентрація в крові IGF-1 не залежить від фази менструального циклу [388,419]. В фізіологічному ендометрії IGF-1 синтезується в стромальних клітинах [206,271,309], експресія стимулюється естрогенами [94,222,296,297].

Значення IGF в процесах проліферації, апоптозу [50,173,242,298], іммуорталізації, в більшості, отримані вченими в експериментальних умовах на лініях злоякісних пухлин [45,74,182,242]. Глюкоза стимулює секрецію інсуліну (гіперінсулінемія), а також сприяє утворенню активних форм кисню та інших вільнорадикальних продуктів, забезпечує так званий прегенотоксичний зсув [137,195,243,297], такі зміни можуть бути пов'язані з процесами малігнізації [122,238,293,342]. Порушення метаболізму глюкози являється одним із факторів, що підвищує канцерогенний ризик [214,219,315,354]. Надлишковий вплив інсуліноподібних факторів росту та гіперінсулінемія можуть виконувати функцію активатора проліферативних змін в ендометріальній тканині [22,23,206,271].

В роботах встановлено, що підвищений рівень IGF-1, який виникає при інсулінорезистентності, може стимулюючи діяти на мітотичну активність естрогенів та периферичну конверсію андрогенів в естрогени [206,248,271]. Автори виявили, що естрогени, андрогени, інсулін підвищують секрецію IGF-1

печінкою, а глюкокортикоїди – знижують [124,206,263,316]. Даний ростовий фактор прискорює синтез білка й сповільнює його руйнування. IGF-1 відіграє суттєве значення в регуляції проліферації й апоптозу клітин відносно енергетичного метаболізму [124,442,445].

IGF-1 забезпечує практично всі фізіологічні ефекти соматотропного гормону на рівні периферичних тканин [191,247,309,354]. У науковців визиває інтерес той факт, що після досягнення статевої зрілості починається фізіологічне зниження рівню СТГ, IGF-1, паралельно зниженню гормональної функції статевих залоз. Дані зміни спонукають шукати закономірності процесів старіння й запрограмованого виключення статевої функції, оскільки популяційно простежується тенденція зменшення народження нащадків із генними порушеннями [51,354,419].

Як маркери, що відмежовують дегенеративні процеси старіння від хвороб старіння з проліферативною активністю вважають IGF-1 та СТГ [289,310,332]. Зниження з віком IGF-1 являється захистом від розвитку неопластичних процесів [173,242,247,290]. Результати наукових робіт по розвитку аденокарциноми із концентрацією IGF-1 досить різноманітні. В експерименті, в клітинних лініях високодиференційованого раку ендометрія Ishikawa, естрадіол стимулював експресію гену IGF-1 [50,97,247]. В інших дослідженнях було показано підвищення IGF-1, IGF-II в ракових клітинах ендометрія [199,214,309,333]. В других роботах не встановлено, що IGF та його протеїни в сироватці крові асоційовані з ризиком розвитку рака ендометрія, автори вважають за необхідне враховувати величину метаболічного кліренсу [166,320,419].

#### 1.10. Циркадіанний ритм та його механізми впливу на розвиток гіперплазії

Багато досліджень присвячені вивченню освітлення на фізіологічні параметри організму, що може супроводжуватися порушеннями ендогенного добового ритму й пригніченням нічної секреції мелатоніну [23,45,78,97], які приводять до ановуляції, ациклічної продукції гонадотропінів [76,156,209],

пролактину, естрогенів, прогестерону [100,141,308], до розвитку гіперпластичних процесів в молочних залозах і в матці [60,116,120,179], а також до прискореного клімаксу у гризунів й дисменореї у жінок [133,179,287,332]. В дослідженнях авторів було виявлено змінення концентрації мелатоніну у робітників нічної та денної змін, тоді як рівні ЛГ та ФСГ не змінювались [125,133,187,251], підтверджено підвищення частоти утворення пухлин та збільшення смертності при постійному освітленні [142,188,211,272].

Зовнішня фотоперіодичність й синтез мелатоніну мають чіткий кореляційний зв'язок [142,153,321,367], освітлення являється потужним фактором, що впливає на продукцію нейромедіатору, за рахунок пригнічення активності ферментів, що приймають участь в його синтезі, тому максимальна концентрація визначається лише в темний період доби [100,205,210,409], за рахунок чого зменшується емоційна напруженість, знижується температура тіла, відбувається індукція сну [78,125,128,133]. Навіть дуже короткий вплив світловим імпульсом 0,1-1 lux в нічні часи, швидко й значно пригнічують його секрецію [151,154,372].

Вплив циркадних ритмів на малігнізацію та ріст пухлин було підтверджено в роботах вчених, через зв'язок з інсуліноподібним фактором росту-1, глюкокортикоїдами, катехоламінами й мелатоніном [22,74,78,405], через регуляцію циркадного рівню кортизолу, вазопресину, АКТГ [16,156,213,418], пригнічення активності теломерази, гальмує проліферативну активність клітин, підвищує апоптоз [133,214,358]. В результаті аналізу стану здоров'я 79 тис медичних сестер працюючих у нічні зміни, було виявлено у них більш високий ризик розвитку раку молочної залози [120,182,238,287], в подальшому, вивченні були отримані дані про збільшення розвитку раку товстої кишки у даної когорти [210,214,314,406].

В багатьох роботах встановлено, що «часові» гени здатні регулювати активність генів мітозу та апоптозу на клітинному рівні, а мелатонін, як гормон-посередник сприяє донесенню сигналів до тканин, органів [2,125,133,402,404].

Ступінь відповіді мелатоніну контролюється його рівнем в крові й тривалістю нічної секреції [38,70,82,402].

Постійно ведуться роботи, як експериментального, так і клінічного характеру, якими встановлено регулюючий вплив нейрогормонів епіфізу на статевий цикл, процеси репродукції, адаптації, гомеостазу, акушерської патології: плацентарної дисфункції, адаптації плода та новонародженого [156,158,214,269]. Під час вагітності, можливо, необхідна підвищена секреція мелатоніну [151,280,349,352], в експериментальних роботах підтверджено зниження неврологічних ефектів мелатоніном після внутрішньоутробної травми головного мозку, оксидантному стресі [140,142,287,331], що передбачає використання мелатоніну під час плацентарної дисфункції, преєклампсії, внутрішньоутробної затримки росту плода [236,381,382,403]. Мелатонін має чіткий антигонадотропний вплив [187,204,209,272], пульсуюча секреція гонадотропін-релізінг гормону й секреція мелатоніну мають циклічність з періодом в 24 год. [79,154,187].

Вивчалась концентрація мелатоніну і овогенез, рецептори виявлені на гранульозних клітинах [85,255,320,410], встановлені більш високі концентрації мелатоніну в преовуляторних фолікулах в порівнянні з малими незрілими фолікулами [120,128,179,287]. Тому, безпосереднє значення на гормональний гомеостаз може бути встановлено під впливом певних концентрацій мелатоніну. В деяких роботах віддається увага впливу мелатоніну при безплідді [45,128,133,245], припускають підвищення рівня зачаття в програмах ДРТ при екзогенному прийомі мелатоніну [148,149,179]. Описана здатність мелатоніну нейтралізувати вільні радикали, усунення  $H_2O_2$ , зниження перекісного окислення ліпідів [133,215,279,308]. Влюбій клітині організму ця властивість гормону спрямована на захист ядерної ДНК, протеїнів та ліпідів, він взаємодіє практично з усіма субклітинними структурами [44,69,78,141,205].

Встановлено виражений антиоксидантний вплив мелатоніну який подібний глутатіоновому, переважає такий у аскорбінової кислоти та в 2 рази сильніший ніж у вітаміні Е [100,214,267,320]. Мелатонін здатний підвищувати активність

інших ендогенних антиоксидантів, його метаболіти також володіють антиоксидантними властивостями [164,219,279]. Мелатонін запобігає розвитку загального адаптаційного синдрому під впливом стресу [133,179,195,205,405].

Вивчення встановило клінічну ефективність використання нейрогормону в профілактиці розвитку раку молочної залози, дослідниками був виявлений його SERM-ефект, за рахунок перешкоди активації ER- $\alpha$  [1,2,352,398], та порушення впливу естрогенів на пухлинні клітини, а також впливу на локальний синтез естрогенів через модулюючий вплив на ферменти ароматазу й сульфатазу [203,404,367]. Підтверджено можливість застосування антиоксидантних властивостей мелатоніну при хіміо-, променевої терапії раку молочної залози, для зниження окисного стресу [50,133,179,252].

Мелатонін диференційовано впливає на апоптоз, як в здорових так і в пухлинних клітинах [78,82,133,394], через проапоптозні й антиапоптозні протеїни bcl-2, bcl-xl [126,208,308]. Онкостатичні властивості мелатоніну, обумовлені його антипроліферативним впливом, стимуляцією імунного контролю [73,286,291,293], активацією антиоксидантного захисту, зниженням мітотичної активності клітин, підвищенням апоптозу в клітинах пухлин, пригніченням активності теломерази [151,164,308]. Нейрогормон являється інгібітором факторів росту пухлини, ангиогенезу (зменшення рецепції VEGF) [359,408,446], підсилення рецепції епідермального фактору росту [94,124,263,406], ендотеліну, інсуліноподібного фактору росту-1 [164,271,409,418].

В результаті аналізу багатьох робіт як наукового так і експериментального характеру встановлено, що частота розповсюдження малігнізації ендометріальної тканини та динаміки її росту в різних країнах під впливом міграційних процесів та вікової категорії пацієнтів, вказують на наявність специфічних особливостей захворювання та залежності його виникнення від комплексу причин ендо- та екзогенної природи [54,156,209,308].

Однією із основних причин розвитку змін в клітині на тканинному рівні це складність патогенезу ГПП, розвиток якої відбувається на тлі порушення

співвідношення процесів проліферації та запрограмованої загибелі клітин, збереження даних порушень та механізмів які їх запустили, та які виникли в процесі порушення з тенденцією до передачі своєї інформації нащадкам може являтися причиною малігнізації клітини [244,305,308,394].

На генно-молекулярному рівні контролюються процеси апоптозу клітин, певної різновидності загибелі, які дозволяють зберегти генетично запрограмовану сталу кількість клітин для тканини на протязі життя людини. Тільки пошкоджені та старі клітини підлягають апоптозу, сигнал до запуску апоптозу може прийти як із генному клітини, так і зовні клітини, проте механізми в кожному випадку знищення клітини здійснюється певними ферментами та пусковими механізмами [24,209,338], пошук яких здійснюється в багатьох наукових центрах, особливо, з метою виявлення ранніх маркерів малігнізації [118,184,195,302].

В клітинах пухлин існують механізми, що перешкоджають пригніченню клітинної проліферації. В таких ситуаціях при надмірному рівні пошкодження генному, при рівнях сигналів росту, глюкози, кисню нижче оптимальних то P53 блокує цикл клітини до нормалізації показників, або запускає апоптоз [126,295,338]. В малігнізованих клітинах сигнальна система міняється, стимуляція проліферації та поділу клітин відбувається при відсутності сигналів із зовні [125,230,295,387]. Поділ в фізіологічних умовах клітини здійснюється факторами росту, які пов'язуються із рецепторами на поверхні клітин, механізми розвитку в онкологічних клітинах вивчаються і фіксуються в роботах, згідно стадій розвитку процесу [126,245,252,260].

Теоретичний аспект проблеми розвитку ГПП у жінок являється багатофакторним процесом, прослідковується значне значення нейро-ендокринних механізмів порушення основного метаболізму, що сприяють розвитку гіперпроліферації, а під додатковим впливом генетичних та епігенетичних факторів може призводити до розвитку канцерогенезу. В багатьох роботах все більше уваги надається гіперестрогенії в розвитку ГПП та в подальшому переходу в онкологічний процес, проте, причина виникнення раку

на сьогодні розглядається багатофакторно, та єдиних пускових механізмів остаточно не встановлено [50,79,236,376].

Розвиток ГПП являється в основному пусковим механізмом для переходу в аденокарциному але він може співіснувати паралельно з атиповою гіперплазією та малігнізованою тканиною. При проведенні низки робіт до теперішнього часу, не виявило основних механізмів та маркерів переходу гіперплазованої тканини в аденокарциному, схильності до рецидивування, або спонтанної регресії. Рішення даних питань представляє собою основу в розвитку здорового репродуктивного здоров'я населення України, а також розробки програм канцеропривенції в перспективі [158,217,272,308].

Особливості росту, розвитку та метастазування злоякісних пухлин займають своєю увагою думки багатьох дослідників із врахуванням маркерів проліферації, апоптозу, факторів росту та прогресу пухлини, які на сьогодні виходять на перші рівні, що стосуються смертності населення [137,196,213,420].

Особливої уваги надається стосовно захворювань або станів фізіологічного організму при розвитку «автономного» раку тіла матки, що діагностується частіше в постменопаузальному періоді, із наявністю найменшого результату впроваджених заходів для лікування [45,188,279,322].

Даний етап розвитку вивчення процесів ГПП повинен відпрацювати системний патогенез можливих механізмів переходу до цієї проблеми, діагностувати та оцінити запропоновані методики, виявити значимі маркери прогнозу та перспективи розвитку проліферативних змін в ендометріальній тканині та перспективи й можливості терапевтичної чи хірургічної тактики лікування [54,308,362,411,439,440].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріали дослідження

В дисертаційну роботу для вирішення поставлених задач нами покладено клініко-лабораторне обстеження жінок пізнього репродуктивного, перименопаузального та постменопаузального віку. Обстеження та лікування пацієнок було проведено на базі гінекологічного відділення КНП «Пологовий будинок №5», гінекологічного відділення КНП «Пологовий будинок №2» та «Міського Центру з проблем клімактерію» м. Одеса. Матеріалами дослідження були кров, сеча, піхвові виділення, епітелій залоз піхви та шийки матки, зразки ендометрія отримані при фракційному діагностичному вишкрібанні. Основну групу склали зразки ендометрія з морфологічно підтвердженими атиповими змінами ендометріальної тканини в пізньому репродуктивному, перименопаузальному та постменопаузальному періодах, аналогічно були оцінені зразки ендометрія в контрольних групах, групу порівняння становили зразки ендометрія у жінок з гіперпластичними станами ендометрія.

*Критерії включення в дослідження:* пацієнтки пізнього репродуктивного періоду, що знаходились на підготовчому етапі ДРТ, перименопаузального та постменопаузального періоду з порушеннями менструального циклу, аномальними матковими кровотечами та/або підозрою на патологію ендометрія за даними УЗД, у яких в подальшому при гістологічному дослідженні були виявлені порушення ендометріальної тканини, вік пацієнок становив з 35 до 59 років, наявність інформованої згоди на участь в дослідженні.

*Критерії виключення:* наявність тяжкої екстрагенітальної патології, пацієнтки з онкологічною патологією репродуктивних органів, аденоміозом за даними додаткових методів обстеження, гінекологічні захворювання, які



потребували оперативного втручання, наявність прийому препаратів гормональної терапії на протязі 3 міс. до початку обстеження.

Обстеження було проведено в два етапи. Перший склав ретроспективний аналіз результатів проведення гістологічних заключень Одеського обласного патологоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення та вивчення архівних даних медичних заключень протягом 2016-2019 рр. Було проаналізовано 2196 патоморфологічних зразків ендометріальної тканини. Вивчення співвідношення довжини тривалості світлового дня до виявленої патології.

На другому етапі було проведено проспективне когортне дослідження 458 пацієток. Які згідно з морфологічною структурою ендометрія були розподілені відповідно з сучасними класифікаційними підходами.

## 2.2. Клінічні методи обстеження

Для дослідження застосовували загальноклінічні методи, опитування, вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, гінекологічний, акушерський анамнез, з ретельним вивченням сімейного анамнезу, схильності та особливостей перебігу соматичних та онкологічних захворювань, особливо, по жіночій лінії наслідування, особливостей перебігу післяопераційного стану.

В результаті загальноклінічного обстеження увага надавалась стану дихальної, серцево-судинної, сечевидільної, нервової систем, травного тракту, психоемоціонального статусу, стану слизових оболонок, шкіри та її додатків.

Об'єктивний статус включав в себе оцінку загального стану, виміру росту, особливостей складу тіла, розвитку підшкірної жирової клітковини, ваги (із з'ясуванням тенденції за останній час до її збільшення, зменшення чи стабільності). Проводилось вичислення індексу маси тіла (ІМТ) – вага (кг)/ ріст ( $m^2$ ). ІМТ < 25  $kg/m^2$  свідчить про наявність нормальної ваги тіла, від 25,1  $kg/m^2$  до 30  $kg/m^2$  – ожиріння I-го ступеня, від 30,1  $kg/m^2$  до 35  $kg/m^2$  – ожиріння II-го

ступеня, від 35,1 кг/м<sup>2</sup> до 40 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння III-го ступеня, від 40,1 кг/м<sup>2</sup> і вище ожиріння IV ступеня [11,135,230].

Загальне обстеження жінок складалось із огляду та пальпації молочних залоз, огляду шийки матки, бімануального гінекологічного дослідження, огляду та обстеження по органам та системам органів.

На етапі формування дослідних груп всім пацієнткам проводили загальноклінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, сечі, коагулограму, ліпидограму, печінкові проби, визначення цукру крові).

### 2.2.1. Ультразвукове дослідження

Ехографію органів малого тазу та молочних залоз проводили за допомогою апарату Voluson E8, GE Healthcare (Protech Solution Ukraine), який застосовується в використанні для інтенсивної клінічної практики. Ультразвуковий апарат використовується з використанням широкого спектру досліджень, із використанням об'ємного датчика – 12-48 Гц, лінійного датчика – 13=34 Гц, піхвового датчика - 30-41 Гц, для точного вимірювання товщини ендометрія, розцінки його ехогенності, структури. Проводилась оцінка міометрія, наявності міоматозних вузлів, їх розташування. Оцінку стану яєшників проводили з врахуванням їх розмірів, кількості фолікулів, типу кровопостачання, товщини капсули. Режим сканування проводився за необхідності в В-режимі, М-режимі, кольорове доплерівське картування, імпульсний-хвильовий доплерівський режим [363,383,417].

Оглядове обстеження проводилось з метою виключення запальних та пухлинних процесів. УЗД проводилось на початку дослідження і далі відбувався ехографічний моніторинг стану ендометрія, та генітальних структур. При необхідності застосовували мамографію.

### 2.3. Хірургічний метод отримання зразків ендометрія

Стан порожнини матки, слизової оболонки проводили за допомогою фракційного діагностичного вишкрібання. Отриманий матеріал фіксували 10% розчином формаліну й відправляли на морфологічне та імуногістохімічне дослідження. 1,5 - 2,0 мл. загального отриманого матеріалу, розміщували в рідкому азоті, для проведення молекулярно-генетичного дослідження.

### 2.4. Морфологічне дослідження

Матеріал ендометрія фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні й заливали в парафінові блоки, після чого готували гістологічні зрізи за допомогою мікротому HESTION ERM3100 (Японія, завтовшки 4-5 мкм), забарвлювали гематоксиліном і еозином, заключали під парафінове скло. Оцінка стану ендометрія проводилась згідно з класифікацією гіперпроліферативних процесів ендометрія, перегляд ВООЗ в 2014р.: гіперплазія ендометрія; атипова гіперплазія ендометрія.

### 2.4. Імуногістохімічне дослідження

#### 2.4.1. Визначення експресії маркерів проліферації та апоптозу

Перед проведенням імуногістохімічного дослідження отриманий матеріал фіксували в 10% нейтральному забуференому формаліні й заливали в парафінові блоки, з наступною готовністю гістологічних зрізів за допомогою мікротому HESTION ERM 3100 (Японія, завтовшки 4-5 мкм, не менше 2-х зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювання проводили гематоксиліном і еозином, потім

вивчали імуногістохімічні реакції з антитілами. В якості первинних специфічних антитіл застосовували антитіла до bcl-2, Ki-67, p53 (ДАКО - Німеччина). Імуногістохімічні реакції включали: 1 - інгібіцію ендогенної пероксидази; 2 - демаскування антигенів; 3 - обробка неспецифічною сироваткою; 4 - вибір та розведення антитіл; 5 – промивання; 6 - візуалізація результатів реакції за допомогою хромогену. Фоторегістрація препаратів здійснювалась за допомогою мікроскопу N306, з цифровою фотокамерою DM800 (Японія). Оцінка експресії p53, Ki67 здійснювалась шляхом підрахунку відсотку забарвлених ядер на 100 клітин (окремо в епітелії залоз залоз та в стромі). Оцінка результатів імуногістохімічних реакцій для bcl-2 проводили в плюсах по інтенсивності коричневого забарвлення. Інтенсивність забарвлення оцінювали в балах H-score визначали за формулою з округленням до цілих:

$$H = [1 \times (\%_{+}) + 2 \times (\%_{++}) + 3 \times (\%_{+++})]$$

Примітка 1. H – H-score,

Примітка 2. % (+, ++, +++) - кількість зразків в яких визначена слабкопозитивна (+), позитивна (++) або сильно позитивна (+++) експресія.

#### 2.4.2. Визначення вмісту рецепторів естрогенів та прогестерону в клітинах ендометрія

В парафінових зрізах визначали вміст рецепторів естрогенів (ER) та прогестерону (PR). Для з'ясування чого проводили депарафінізацію та регідратацію зрізів завтошки 4-5 мкм, отриманих за допомогою автоматичного ротаційного мікротому ERM3100 (HESTION) і розміщених на адгезивні скельця Super Frost Plus (Німеччина). Після застосування високотемпературного демаскування в Трис-ЕДТА буфері рН 9,0, на зрізи наносили первинні антитіла проти рецепторів естрогену (Мо а-Ну Estrogen Receptor), рецепторів прогестерону (Мо а-Ну Progesterone Receptor). Проводили візуалізацію продуктів реакції з використанням системи детекції En Vision+ з хромогеном DAB+ (всі реактиви фірми «ДАКО», США). Додатково, для подальшого

дослідження, препарати забарвлювали гематоксіліном, розміщували в бальзамі оцінювали результати ІГХ-реакції за допомогою світлового мікроскопу (Японія). Оцінку результатів ІГХ-реакції проводили напівкількісним методом: шляхом підрахунку відсотку позитивно забарвлених ядер (окремо в залозах і стромі ендометрія) та інтенсивності забарвлення, яку оцінювали візуально. Результати ІГХ-реакції для ER і PR оцінювали в балах за шкалою Allred (суми балів кількості імунозабарвлених клітин інтенсивності забарвлення).

Оцінка інтенсивності забарвлення рецепторів гормонів проводиться в плюсах та одиницях, за допомогою H-score, описано в розд. 2.4.1.

## 2.5. Молекулярно-генетичне дослідження

### 2.5.1. Дослідження довжини теломер:

При визначенні довжини теломер ми використовували дані полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ). ПЛР-РЧ – це використання для проведення *in vitro* специфічної ампліфікації нуклеїнових кислот з детекцією накопиченого продукту на кожному циклі. Ініціація ампліфікації проводиться синтетичними олігонуклеотидними праймерами, які утворюють комплекси зі специфічною ДНК, в наступному проводиться реплікація ДНК *in vitro*. Метод ПЛР є дуже чутливим і дозволяє виявити одну аномальну послідовність ДНК на 100000 – 1000 000 нормальних клітин. Дана метода визначення довжини теломер за допомогою ПЛР в реальному часі стала можливою завдяки розробці специфічних праймерів та математичній обробці результатів.

Принцип роботи праймерів: тільки *telg* здатний до синтезу вздовж нативної послідовності ДНК. *telc* не може зв'язуватись з нативною теломерною ДНК через місмаччі на 3'-кінці. *telc* здатна до гібридизації по різним ділянкам *telg*-продукту, але лише одна конфігурація гібридизація дозволяє виконувати праймінг - це досягається за рахунок введення заміни в 3'-*telg*, таким чином він стає повністю

комплементарним *telc*. На малюнку нижче зображено критичні місмаччі, через які неможливий праймінг і пара нуклеотидів комплементарність, яких робить можливим праймінг *telc* на продукті *telg*.

Для діагностики ми використовували ендометріальні зразки.

Методика постановки кількісної ПЛР-РЧ для визначення довжини теломер включає наступні етапи:

Перший етап: готують реакційну суміш для ПЛР-РЧ, враховується кількість необхідного числа реакцій, тому додають реагенти в наступному порядку: вода, Master-Mix, праймери. Для проведення однієї ПЛР необхідні наступні компоненти: зразок ДНК (0,5-10 мкл); master-mix (4 мкл); праймери (1 мкл); вода (0,5-9,8 мкл);

Другий етап: в пронумеровані мікроцентрифужні пробірки об'ємом 0,2 мл наливають 15 мкл реакційної суміші для ПЛР-РЧ. Об'єм реакційної суміші може коливатись в межах 10 %, це не впливає на ефективність ампліфікації.

Третій етап: в останню чергу додають зразок ДНК і закривають пробірки.

Четвертий етап: центрифугують пробірки в мікроцентрифузі для ПЛР протягом 10 с.

П'ятий етап: встановлюють режим роботи термоциклера:

Оцінку результатів проводять згідно з даними кількості теломерних повторів в кожному досліджуваному зразку вимірюється, як рівень розведення випадково обраної референсної ДНК, при якому досліджуваний і референсний зразок еквівалентні відповідно до кількості циклів ПЛР, які необхідні для генерації заданої кількості ПЛР продукту під час експотенціальної фази ПЛР. Відносну кількість однокопійного гену в кожному досліджуваному зразку знаходимо, як кількість розведень референсної ДНК, яке потрібне для відповідності досліджуваному зразку, відносно необхідної кількості циклів ПЛР, які потрібні для генерації потрібної кількості ПЛР продукту однокопійного гену впродовж експотенціальної фази ПЛР. Для кожного досліджуваного зразку співвідношення цих коефіцієнтів розведення - це співвідношення відносної

довжини теломер до однокопійного гену. Якщо довжина теломера =1 - досліджувана ДНК ідентична рефернській по співвідношенню кількості копій теломерних повторів до кількості копій однокопійного гену. Реферсна ДНК може готуватись, як з пулу різних ДНК так і братись від одного індивіду.

### 2.5.2. Визначення експресії теломерази

Для отримання сумарної РНК використовували комплект для виділення РНК «РИБО-золь-А» («AmpliSens», РФ) за методом згідно з рекомендаціями виробника. Проводили розтирання біоптату в азоті, додавали лізуючий розчин, гомогенат переносили в епандорфи, інкубували в термостаті при 60°C протягом 5 хвилин. Очищену РНК розчиняли в РНК-елюенті – воді, яку попередньо було оброблено диетилпірокарбонатом (ДЕПК), і використовували для отримання кДНК.

кДНК отримували, при використанні стандартного набору для проведення реакції зворотної транскрипції «РЕВЕРТА-L-100» («AmpliSens», РФ), яка проводилась згідно з рекомендаціями виробника за допомогою М-MLV зворотної транскриптази в об'ємі 20 мкл, використовуючи 10 мкг сумарної РНК.

### 2.5.3. Визначення експресії VEGF, IGF-1, Hif-1 $\alpha$

Аналогічним способом проводили оцінку експресії на рівні мРНК методом ПЛР кДНК, отриманої методом зворотної транскрипції. Для ПЛР аналізу були підібрані такі пари праймерів:

VEGF (загальний): 5'-CCCTGATGAGATCGAGTACATCTT-3' та 5'-ACCGCCTCGGCTTGTCAC-3',

IGF-1: 5'-TGGATGCTCTTCAGTTCGTG-3' та 5'-  
TGGTAGATGGGGGCTGATAC-3',

Hif-1 $\alpha$ : 5'-TGCATCTCCATCTTCTACCCAAGT-3' та: 5'-  
CCGACTGTGAGTGCCACTGT-3' .

В якості внутрішнього контролю рівня експресії використовували експресію гена «домашнього господарства» *36B4* (гліцеральдегід-фосфат-дегідрогенази). Ампліфікацію кДНК *36B4* проводили за допомогою таких праймерів: 5'-CTCAACATCTCCCCCTTCTC-3' та 5'-  
CAAATCCCATATCCTCGTCC-3'.

ПЛР проводили в 25 мкл буфера (20 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 75 мМ Трис-НСl, рН 8,8, 0,1 % Tween 20, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>), що містив 0,2 мМ dNTPs, 0,6 мкМ кожного праймера та 1 од. Таq Днк полімерази («Fermentas», Литва).

Реакції ампліфікації фрагментів кДНК склалися з попередньої денатурації (94 °С, 5 хв), 30 циклів ампліфікації (денатурація при 94 °С протягом 45 с, гібридизація праймерів при 62 °С – 45 с, синтез при 72 °С – 45 с). Рівень мРНК досліджуваного гену визначали за числом умовних одиниць флуоресцентного сигналу, використовуючи число ум.од. флуоресцентного сигналу гену *36B4* для стандартизації вихідної кількості РНК. Зміни експресії вираховували методом  $\Delta\Delta C_t$ .

## 2.6. Оцінка зв'язку середньої тривалості світлового дня з проявами проліферативних процесів ендометрія

Для оцінки зв'язку були використані дані про тривалість світлового дня, отримані з відкритих астрономічних баз даних [timeanddate.com].



Для розрахунку середнестатистичних величин використовували програму самостійно і написану в середовищі Delphi програму:

```

var a,b,c,m,n,i,L,x,itog,h,min,sek:integer;
begin
x:=0;
for i:=1 to 31 do
begin
writeln('Тривалість світлового дня');
readln(a,b,c);
m:=a*3600;
n:=b*60;
x:=x+m+n+c;
end;
itog:=x div 31;
h:=itog div 3600;
min:=(itog-h*3600) div 60;
sek:=itog-h*3600-min*60;
writeln(h,' chasov, ',min,' min, ',sek,' sek ');
end.

```

При кінцевих розрахунках з первинних матриць даних були виключені проміжки часу та статистичні дані про виявлення частоти проліферативних процесів в місяцях, коли лікувальний заклад не функціював.

## 2.7. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка виконана методами дисперсійного, кореляційного, регресійного, факторного та кластерного аналізу. Для формування первинних таблиць спряженості та масивів даних використане програмне забезпечення MS Excel (Microsoft, США), на всіх подальших етапах дослідження програмне забезпечення Statistica 13.0 (TISCO, США).

Після обчислення описових характеристик вибірки (середнє математичне очікування, похибка математичного очікування, середньоквадратичне відхилення, медіана, 1-й та 3-й квартилі, міжквартильний розмах) проводили оцінку відповідності розподілу нормальному за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівнюваність дисперсій оцінювали за допомогою критерію Фішера.

При дотриманні критеріїв гомоскедастичності використовували параметричні методи обробки, для малих виборок та при гетероскедастичності – непараметричні методи обробки [32,68,292].

Для порівняння відносних величин використовували метод альтернативного варіювання з розрахунком похибки відносної величини.

Для визначення прогностичної цінності показників та змін, що були виявлені вивчали діагностичну чутливість (ДЧ), діагностичну специфічність (ДС), прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР) і прогностичну цінність негативного результату (ПЦНР), відношення правдоподібності позитивного (ВП (+) та негативного (ВП (-) результату, діагностичну цінність (DV) та коефіцієнт Юдена.

Для співставлення шансів настання події використовували розрахунок відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал для якого обчислювали шляхом потенціювання результатів оцінки ДІ для логарифмованого значення ВШ [17,47,68,77].

Кореляційний аналіз для перемінних шкали відношень, розподілених нормально, проводили за Пірсоном, для інших випадків – за Спірменом. Для співставлення бінарних показників з показниками шкали відношень використовували розрахунок бісеріальної кореляції [68,78].

Регресійний аналіз проводився для лінійної моделі. Для потреб формування прогностичної моделі використовували технології machine learning у середовищі Python 3.7.

Факторний аналіз проводили методом головних компонент, кластерний аналіз виконували методом К середніх.

Альтернативна гіпотеза з відхиленням нульової приймалася при  $p < 0,05$  (відповідає 95% ймовірності події).

Дисертаційна робота включала концепцію з програми та науково-практичних результатів, аналіз та висновки яких подаються у відповідних розділах.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Структура проліферативних станів ендометрія в Одеському регіоні

В результаті проведення ретроспективного аналізу гістологічних заключень, документації Одеського обласного патологоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення та вивчення архівних даних медичних заключень протягом 2016-2019 рр. у жінок з клінічними проявами, що потребували проведення оперативного лікування. Було проаналізовано 2196 патоморфологічних зразків ендометріальної тканини: 1404 – гіперпластичні стани, 688 – поліпи ендометрія, 104 – стан ендометрія при лапаротомних операціях з приводу тотального /або субтотального видалення матки з приводу міом. Аналіз патологогістологічних заключень був розподілений згідно з морфологічною структурою та віковими категоріями пацієнток, з встановленим проміжком між ними в 5 років.

Результати ретроспективного аналізу патогістологічних заключень зразків ендометріальної тканини надали співвідношення гіперплазій ендометрія без атипії (ГПЕ) з атиповими формами гіперплазій (АГЕ), аденокарциномами (АК), ендометрієм, що відповідав фазам менструального циклу (NE), атрофічним станом (Атр.Е), та неінформативними заключеннями (Н/інф).

В аналізі наданих для огляду літературних даних, наукових дослідженнях, зустрічаються досить неоднорідні підходи до формування патологічних станів ендометріальної тканини на фоні як морфологічних, вікових, так і інших супутніх захворювань генітальних та екстрагенітальних, що для нас явилось перспективним в дослідженні пацієнтів з ГПП ендометрія. На думку багатьох дослідників, ризик розвитку ГПП та можливості її малігнізації на фоні наявності іншої патології значно вище, ніж без наявності такої [142,216,408].

Проводячи аналіз даних представлених на рис. 3.1 та рис. 3.2 наглядно надано, що найбільш розповсюдженою патологією репродуктивної системи, починаючи з віку 18 і до 61 рр та старше, являються гіперпластичні процеси ендометрія. Які починаючи із періоду встановлення сталої репродуктивної функції, в свою чергу обумовленої гормональним тлом, на протязі певного періоду життя і змінами, що виникають на протязі життя, починаючи з репродуктивного, пізнього репродуктивного періоду, пре- та перименопаузального, а також постменопаузального віку й представляють собою досить активні порушення репродуктивної системи. Візуально представлено початок гіперпластичних станів з 18 до 25 років (див. табл. 3.1 та 3.2), що відповідає частоті 1,14% (ДІ 95%; 0,69-1,59) загальної патології і закінчується після 61 року й старшої вікової категорії, з частотою зустрічаємості 1,20% (ДІ 95%; 0,71-1,72).

Максимальний приріст виникнення ГПЕ співпадає з періодом 46-50 років 15,31% (ДІ 95%; 13,51-16,49), що відповідає певному прикладу математичної параболи, який орієнтує лікарів на основні порушення в даному віковому періоді, проте не слід випускати із вигляду і порушення в інших вікових категоріях, оскільки патологічні стани, на сьогодні, значно помолодшали, а періоди їх маніфестації виникають раніше за віком.

Для практичної медицини являється досить актуальним створення більш точних прогностичних систем, особливо слід враховувати вікові категорії, для визначення перспективи прогнозування перебігу захворювання та можливих процесів малігнізації тканини, що може в перспективі забезпечити сприятливі результати лікування, ранні виявлення процесів малігнізації та впровадження сучасних методів канцеропривенції. Пошук нових високоінформативних методики діагностики стану тканини та клітин, дозволяє не лише ідентифікувати, але по можливості випереджати утворення нових порушень в ендометріальній тканині.

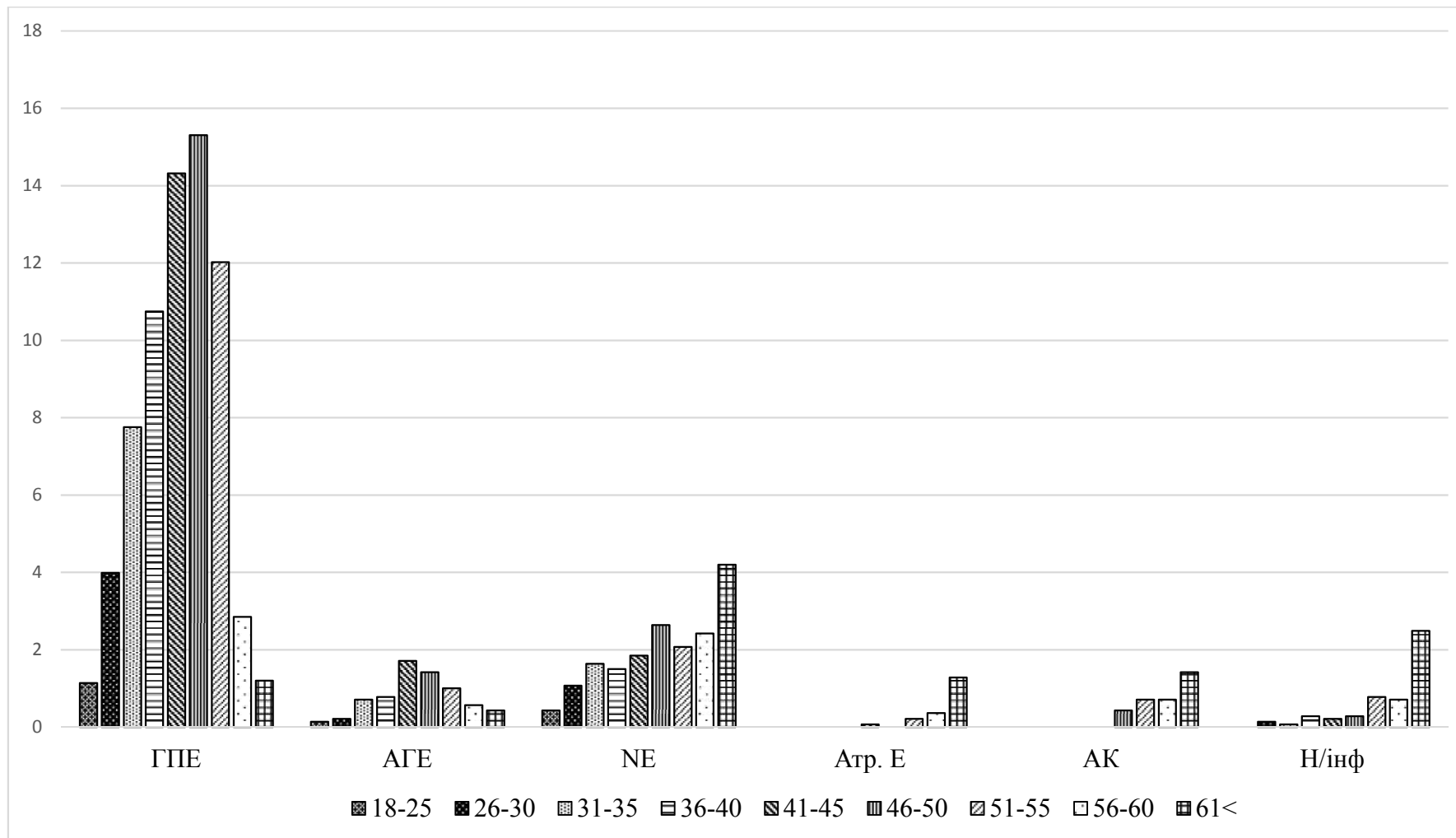


Рисунок 3.1 Загальна частота виявлення станів ендометрія, розподілена за віковою категорією (%)

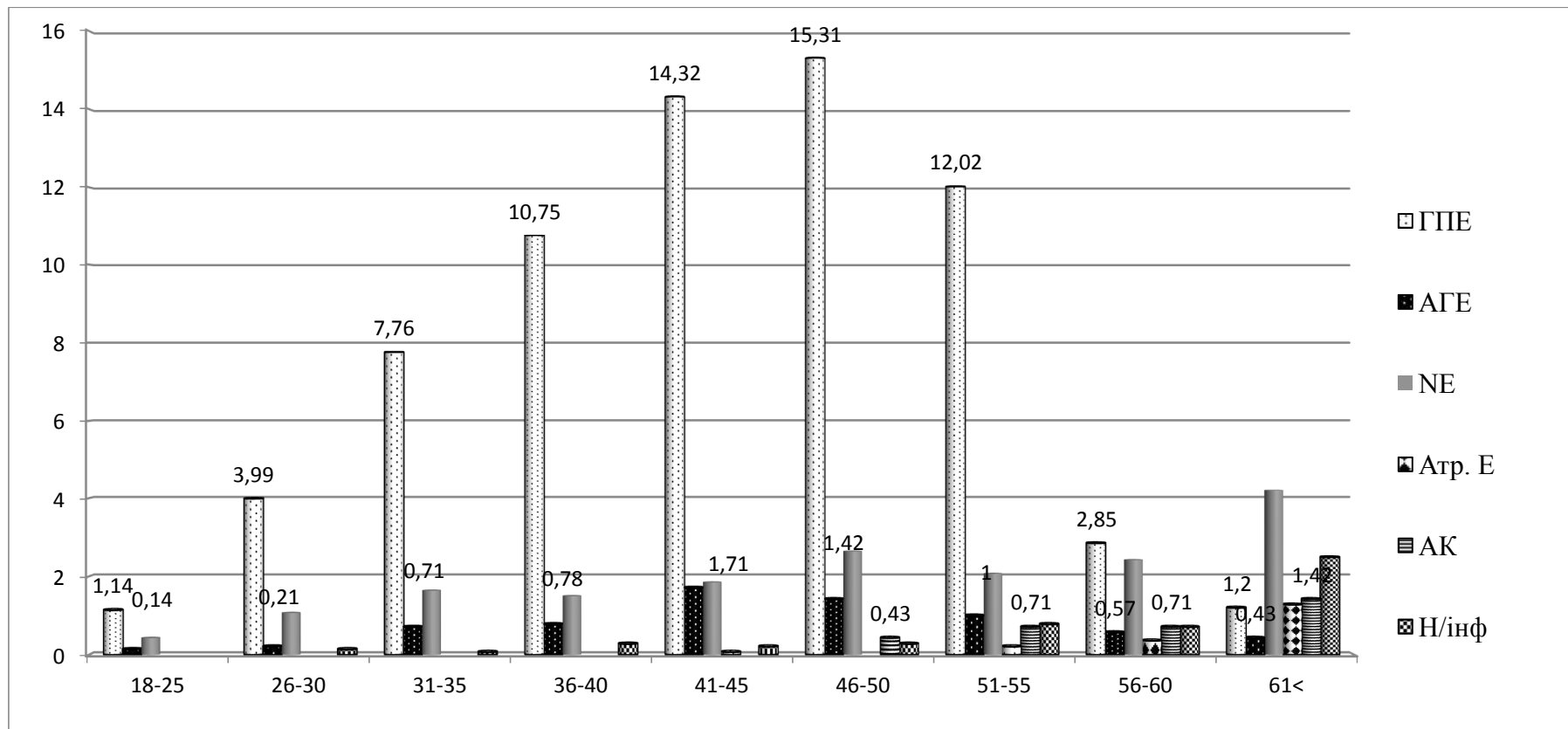


Рисунок 3.2 Розподілення станів ендометрія згідно з віковою категорією (%)

Таблиця 3.1

Відсоткове розподілення морфологічних станів ендометрія за віком ( $P \pm m_p$ )

Вік	ГПЕ	АГЕ	NE	Атр.Е	АК	Н/інф
18-25	1,14±2,78	0,14±3,16	0,43±0,17			
26-30	3,99±1,69	0,21±0,12	1,07±0,28			0,14±3,16
31-35	7,76±0,71	0,71±0,22	1,64±0,33			0,07±2,23
36-40	10,75±0,82	0,78±0,22	1,5±0,33			0,28±0,14
41-45	14,32±0,93	1,71±0,35	1,85±0,36	0,07±2,23		0,21±0,12
46-50	15,31±0,96	1,42±0,31	2,64±0,42		0,43±0,17	0,28±0,14
51-55	12,02±0,87	1±0,26	2,07±0,37	0,21±0,12	0,71±0,22	0,78±0,24
56-60	2,85±0,45	0,57±0,20	2,42±0,41	0,36±0,16	0,71±0,22	0,71±0,22
61>	1,2±0,28	0,43±0,17	4,2±0,54	1,28±0,3	1,42±0,30	2,49±0,41

Таблиця 3.2

Розподілення ДІ серед морфологічних станів ендометрія згідно з віковою категорією

Вік	ГПЕ	АГЕ	NE	Атр.Е	АК	Н/інф
18-25	0,69-1,59	0,04-0,34	0,19-0,82			
26-30	3,18-4,81	0,06-0,39	0,52-1,14			0,04-0,34
31-35	6,75-8,98	0,37-1,27	1,19-2,29			0,01-0,18
36-40	9,69-12,3	0,39-1,29	0,81-1,91			0,11-0,51
41-45	12,55-15,45	1,21-2,38	1,27-2,43	0,01-0,18		0,06-0,39
46-50	13,51-16,49	0,78-1,89	2,22-3,61		0,19-0,82	0,11-0,51
51-55	10,64-13,35	0,59-1,45	1,45-2,62	0,06-0,39	0,37-1,27	0,39-1,29
56-60	2,28-3,66	0,25-1,15	1,62-2,78	0,15-0,62	0,37-1,27	0,37-1,27
61>	0,71-1,72	0,19-0,82	3,21-4,97	0,73-1,74	0,78-1,89	1,65-2,82



Аналізуючи дані, представлені на рис 3.3 чітко простежується зростання й по ВШ при даних патологічних змінах ендометріальної структури, що простежується з періоду від 26 до 30 років й становить ВШ - 3,67 (ДІ 95%; 2,09-6,44), з поступовим зростанням до періоду 46 до 50 років, й становить ВШ - 17,26 (ДІ 95%; 10,29-28,95). В подальших вікових категоріях дана патологія починає знижуватися, але зростає настороженість науковців в напрямку виникнення малігнізації.

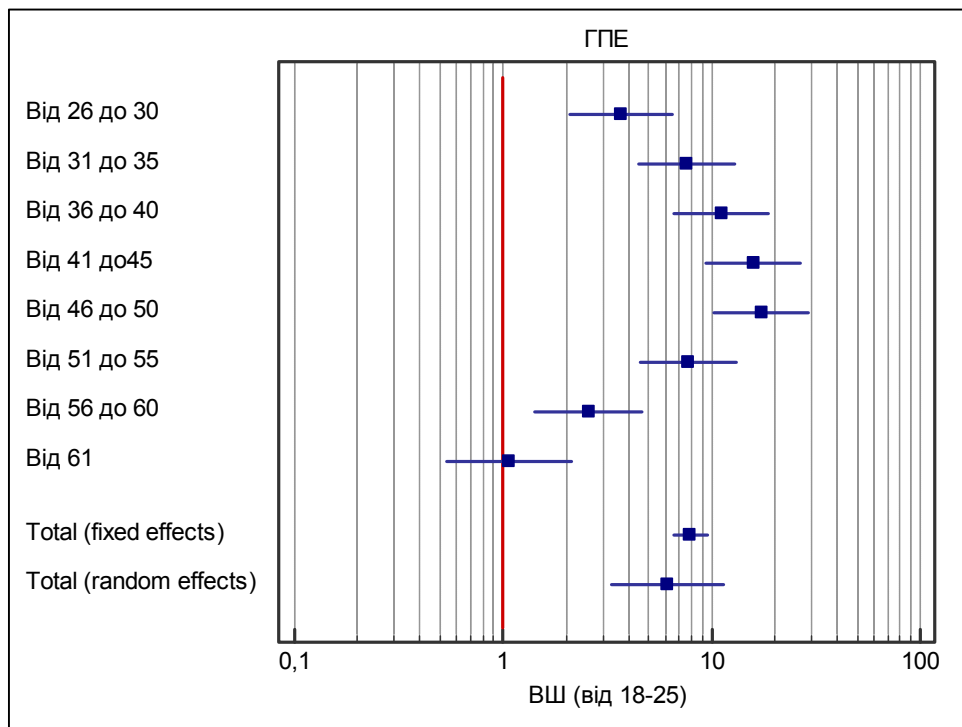


Рисунок 3.3 Відношення шансів розвитку ГПЕ в різних вікових категоріях

Зміни функціональної активності ендометрія в більшості пацієнтів супроводжуються аномальними матковими кровотечами, що завжди провокує жінок до звернення за медичною допомогою. Проте категорія пацієток більшу частину часу займається самолікуванням, вони можуть спостерігатися самостійно, приймати коригуючу терапію й звертатися за допомогою через 1,5-2 міс., в основному в час, коли продовжується кровотеча й необхідна гемостатична терапія. Після встановлення діагнозу призначається коригуюча терапія профілактики та виникнення порушень рецидивування даної патології, а в більш пізніх періодах життя і можливості існування переходу в онкологічні

процеси, що являється обов'язковою профілактикою виникнення змін в генітальній системі.

В результаті подальшого аналізу представлених даних, суттєвого значення набувають стани виявлення АГЕ, як наглядно видно з рис 3.2, вона починає проявлятися також з віку 18 років та до періоду жінок старше 61 року, й становить від 0,14% до 0,43%, (ДІ 95%; 0,04-0,34 та 0,19-0,82), проте значення даних показників значно менше виражені в своїх параметрах. Аналогічні зміни стану ендометріальної тканини представляють досить актуальні й проблемні в подальшому порушення, в результаті того, що дана патологія досить часто рецидивує та має тенденцію переходити в малігнізацію, згідно з літературними даними та нашими спостереженнями значно частіше, ніж ГПЕ.

Як наглядно видно із даного зображення та виведення фізіологічних показників на рисунок, характерно простежується зростання ГПЕ та АГЕ у вигляді параболи, з характерними піками в віці 41-45рр та 46-50 рр. В наслідок проведення вікового аналізу розподілення проліферативних станів ендометрія, було виявлено, що оптимальний вік патологічного процесу припадає на перименопаузальний період.

Аналізуючи дані ВШ виникнення АГЕ, розподіленого згідно з віковим станом даної патологічної зміни ендометріальної тканини простежується зростання ВШ - 1,52 (ДІ 95%; 0,25-9,28) із періоду від 26 до 30 років, й максимальним приростом в періоди від 41 до 45 роки ВШ – 15,57 (ДІ 95%; 3,57-67,99), та від 46 до 50 роки ВШ – 12,31 (ДІ 95%; 2,79-54,28), що в подальшому супроводжується змінами частоти виникнення патологічних змін ендометріальної тканини в зменшенні ризику та виникнення даних морфологічних патологічних процесів, що зображено на рис 3.4.

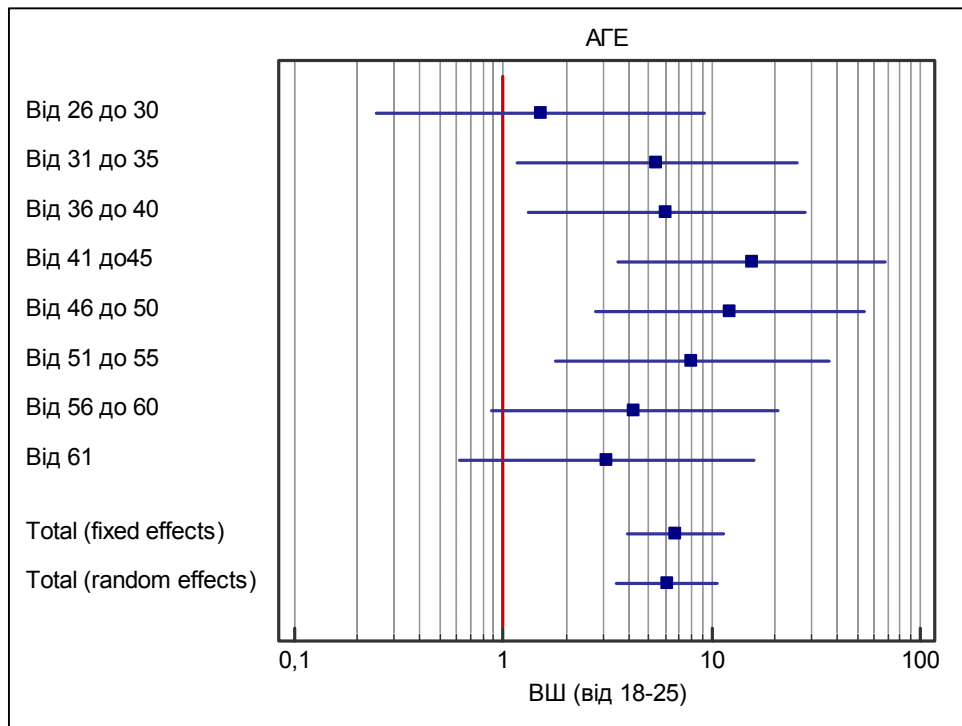


Рисунок 3.4 Відношення шансів виникнення АГЕ в різних вікових категоріях

Проте активність зростання даного патологічного стану в певній віковій категорії, може бути обумовлена як патологічними процесами, що відбуваються в даний період життя, а також із змінами гормонального тла, як в репродуктивній системі, так і загального гормонального фону, додатковим приєднанням інших патологічних та метаболічних змін в організмі, а також включенням інших патологічних проявів для розвитку даних патологічних процесів й профілактики маніфестації пухлинних змін.

З даних результатів проведення аналізу представлених на рисунках подальший інтерес визивають зміни, які діагностовані в ендометріальній тканині, при виконанні медичних маніпуляцій виявлено стани, що характеризують особливості для фізіологічного ендометрія та періоду стану ендометрія, який не можливо, з патогістологічної точки зору, охарактеризувати як морфологічний стан ендометрія, тому він представлений як - неінформативний. В віковій категорії 18-25 років він відповідає частоті

виникнення 0,43% (ДІ 95%; 0,19-0,82) з поступовим зростанням до 4,20% (ДІ 95%; 3,21-4,97) в постменопаузальному періоді після 61 року.

Характерним являється те, що дані зміни при спрощеному підході мають вид лінії, яка має загострений вигляд до постменопаузального періоду, з чого можна припустити, що настороженість лікарів відносно патологічних станів зростає, але результативних відповідей не отримують, що може бути обумовлено підходами до необхідних змін в класифікації ГПП, так і введенням інших параметрів для діагностики стану в змінах ендометріальної тканини, можливим може бути використання нових методик та апаратури в класифікаційних підходах й розробки лікувальної тактики [221,347,396,407]. Особливим являється і можливість лікарів виконувати характерні хірургічні маніпуляції відносно зупинки кровотечі, діагностування стану ендометріальної патології та з необхідним вказуванням анамнестичних даних пацієнтки, в даному періоді лікувальної тактики [31,131,205,279].

Аналіз ВШ в даній патологічній зміні ендометріальної тканин починає проявляти себе з вікової категорії 26-30 рр та становить 2,60% (ДІ 95%; 0,99-6,80) з поступовим зростанням відношення шансів до 12,56% (ДІ 95%; 5,31-29,71). Діагностика атрофічного ендометрія теж зростає з віком і також має характер зростання до 1,28% в постменопаузальному віці (ДІ 95%; 0,73-1,74).

Дані, представлені на рис 3.5 демонструють настороженість науковців та практикуючих лікарів з більшою безпекою відносно до виявлення патологічних станів, яка зростає, особливо з віком. Але існують й інші методи корекції ендометріальної тканини, які виникають більше з зростанням вікової категорії, й можливо їх розглядати як загальноспецифічні моменти.

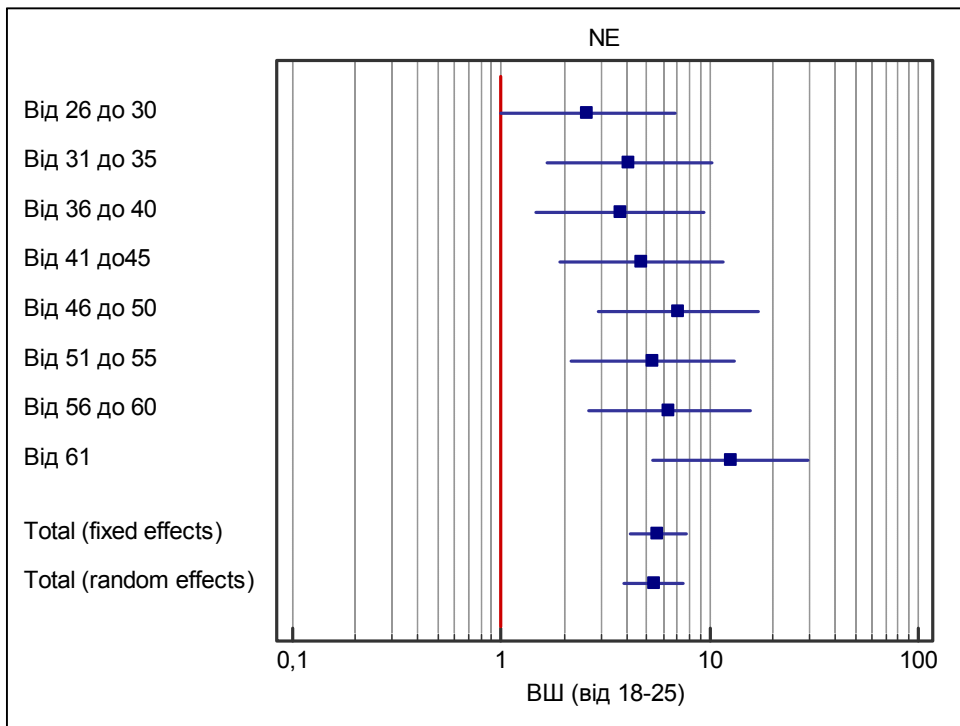


Рисунок 3.5 Відношення шансів NE в різних вікових категоріях

Аналіз результатів представляє для нас інтерес при вирішенні питань з розвитку малігнізації ендометріальної тканини, як видно з рис 3.1 та табл 3.2 то діагностика даного стану починає виникати з перименопаузального віку, й становить в подальшому лише зростаючу діагностику з 0,43% до 1,42%. Дані зміни дозволяють припустити наявність певних патологічних процесів, які запускають виникнення з перименопаузального періоду й прогресують із зростанням вікової категорії, оскільки діагностика переходу від атипової гіперплазії за даними різних авторів становить від 3 до 10 років [129,322,389].

Подальший аналіз представлених даних, по виявленню аденокарцином ендометрія, та ступеню їх розвитку й змін структури ендометріальної тканини зображено на рис 3.6, що показує зростання даної патологічної зміни з віком та погіршенням морфологічної структури.

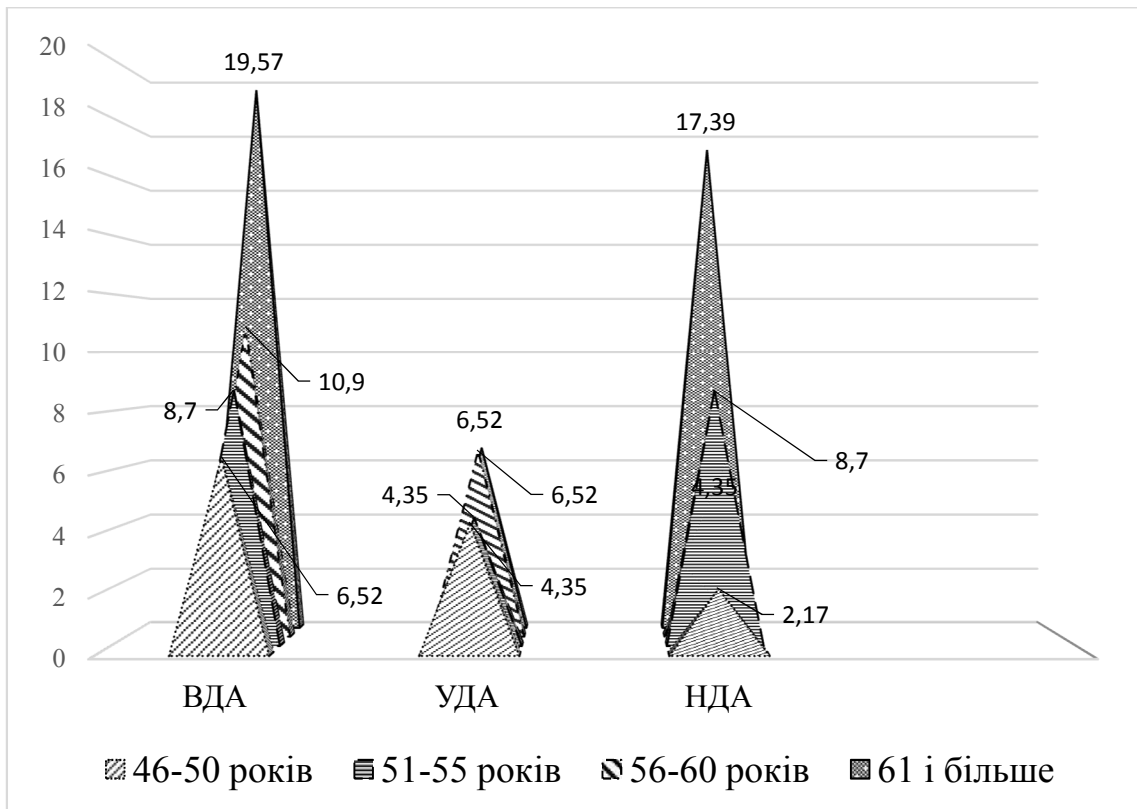


Рисунок 3.6 Вікове розподілення видів аденокарцином (%)

Аналізуючи представленні результати найбільший відсоток виявлення гіперпластичних станів був нами виявлений в 46-50 років і становив  $(15,31 \pm 0,96)\%$ . Гіперпластичні стани з проявами атипії були виявленні із різною частотою, у всіх вікових категоріях. Прояви аденокарцином були починаючи з віку 46-50 років і діагностовані в подальшому, при зниженій кількості діагностичних втручань, але з більшою вірогідністю вияву малігнізації. Слід вважати, що розвиток менопаузи в Одеській області за даними «Міського Центру з проблем клімактерія» припадає на вік 47,6 років. В цій віковій категорії й починає дебютувати розвиток раку ендометрія, хоча розвиток атипії спостерігається вже з періоду 18 років. Можна припустити, що атипові форми гіперпластичних процесів спроможні малігнізуватися з настанням віку 46 та більше років. В подальшому відсоток неоплазій зростає, проте в періодах до 46 років, в більшості випадків, при наявності певних компенсаторних механізмів в організмі, настає регресія процесу.

При аналізі розвитку ВШ даної патологічної форми нами було виявлено частоту виявлення з 0,43% (ДІ 95%; 0,19-0,82) й до 1,42% (ДІ 95%; 0,78-1,89) після 61 року в постменопаузальному періоді. Дані зміни обумовлюють зосередженість науковців та лікарів на проблемних процесах, не зважаючи на зміни виявлення незмінної патології ендометріальної тканини в зростанні з віком, проте зростання й виявлення аденокарцином підтверджує необхідність проведення певної діагностичної процедури, особливо з методикою канцеропривенції.

Аналізуючи дані наведені в табл 3.1 видно, що перименопаузальний період, являється самим небезпечним з наявності різних факторів впливу на розвиток як гіперпластичних станів ( $15,31 \pm 0,96$ )%, атипових форм гіперплазії ендометрія ( $1,71 \pm 0,35$ )% та ( $1,42 \pm 0,31$ )% та аденокарцином ( $0,43 \pm 0,17$ )% ендометрія, але особливістю являються при розгляді наявність фізіологічного ендометрія ( $2,64 \pm 0,42$ )% та неінформативного ендометрія ( $0,28 \pm 0,14$ )%, а також атрофічного стану ( $0,07 \pm 2,23$ )%, які зростають із віком. Вважаючи, що на розвиток дисгормональних станів може впливати й запуск інших механізмів, що сприяють розвитку патологічного прояву: гормональні, імунологічні, генетичні, фактори проліферації, апоптозу, активність теломерази та довжини теломер та інших вагомих маркерів, тому в дослідженнях багатьох лабораторій включаються, на різних рівнях, механізми та можливості дослідження певних маркерів можливої корекції.

Перименопаузальний період являється для дослідників, як вік накопичення естрогенових впливів при тривалому гормональному дисбалансі. Даний проміжок часу називають «перименопаузальним естрогеновим вікном» який, на думку багатьох авторів, являється пусковим механізмом зростання частоти малігнізації, на нашу думку, в даному періоді існують й інші механізми, окрім гормональних, запуску процесів малігнізації [10,25,133,210].

В подальшому аналізі отриманих результатів дослідження, були отримані гістологічні фрагменти поліпів ендометрія, які в основному розцінюються, як запальна реакція організму, та ендометріальної тканини. Існують дані, що поліпи

виникають в результаті швидкої моноклональної проліферації генетично змінених стромальних процесів ендометрія з додатковою індукцією змін в залозах ендометрія, які утворені поліклональним епітелієм [22,166,219,320].

Оцінка стану й морфологічної структури поліпів в ендометріальній тканині теж була проведена, що представлено на рис 3.7, а також було проведено оцінку стану ендометріальної тканини, на тлі якої виникли поліпи, що представлено нами на рис 3.8. В матеріалах, представлених для аналізу, зразки ендометріальної тканини були гістологічно характерні по будові для різних фрагментів поліпів. Згідно з морфологічною структурою зразки поліпів ендометрія відрізняються від ГПЕ, за рахунок наявності судин та фіброзної строми, що характерно для росту та розвитку поліпів [81,136,143,259]. Етіопатологічні характеристики виникнення, зміни та росту поліповидних порушень і поліпів на сьогодні мають досить мозаїчний характер. Існують припущення, що поліпи виникають внаслідок швидкої проліферації генетично змінених ендометріальних стромальних клітин із виникненням змін в залозах утворених поліклональним епітелієм [49,200,209,312,357].

Згідно з морфологічною структурою поліпи ендометрія були охарактеризовані як залозисто-фіброзні (ЗФП) та залозові поліпи ендометрія (ЗП). З'ясування ознак виникнення поліпів у жінок, виявило, що в більшості пацієнток поліпи мають місце спостерігатися й в інших структурах та органах, очевидно існують патологічні зміни, що сприяють проявленню та виявленню поліпів [125,293,332]. Для клінічної медицини поліповидні зміни ендометріальної тканини являються характерними для тривалого перебігу запальних процесів в ендометрії, що знаходить місце при дослідженнях, на сьогодні, та як наслідок виникнення патологічних змін в ГПП [35,72,426].



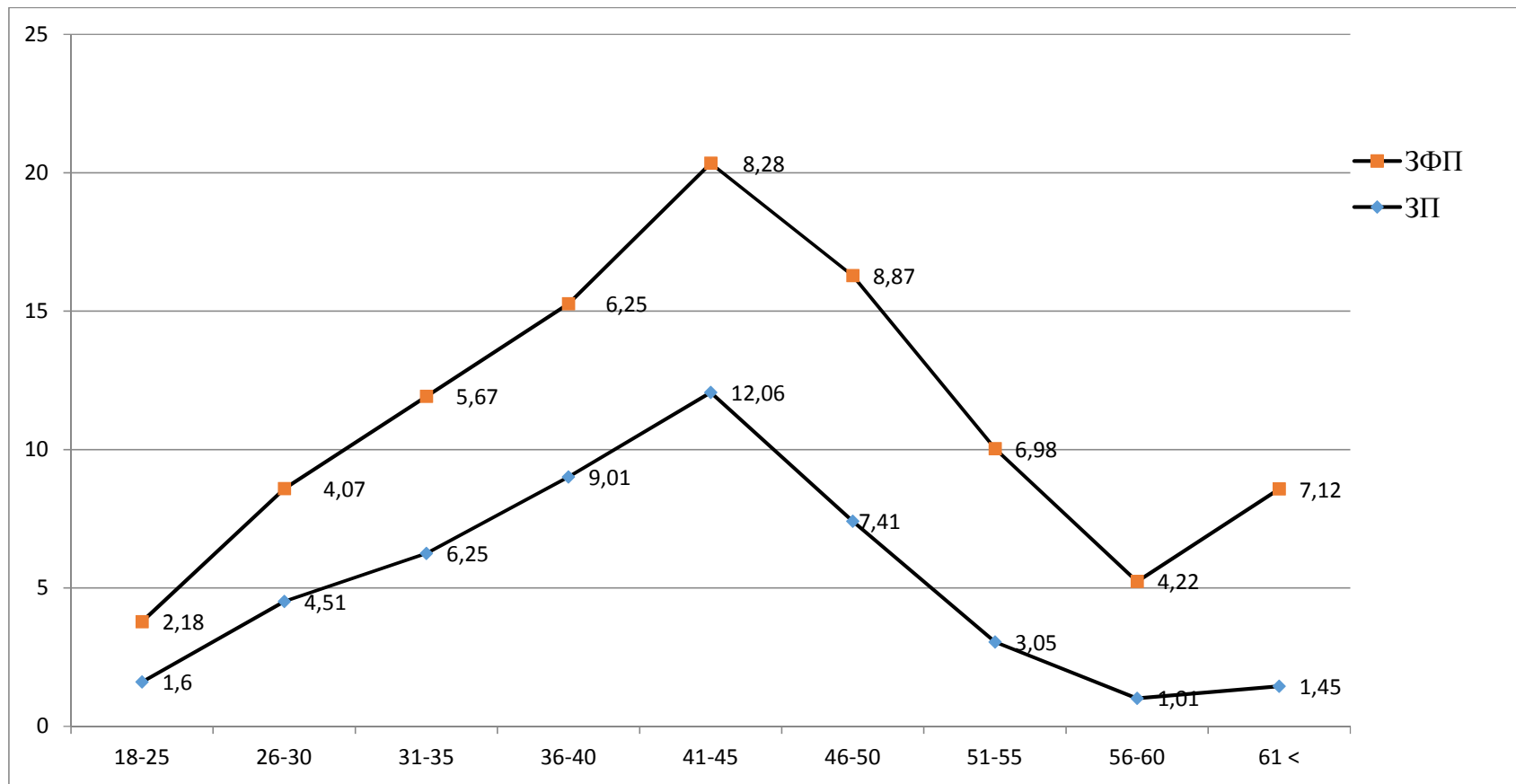


Рисунок 3.7 Вікове розподілення поліпів ендометрія (%)

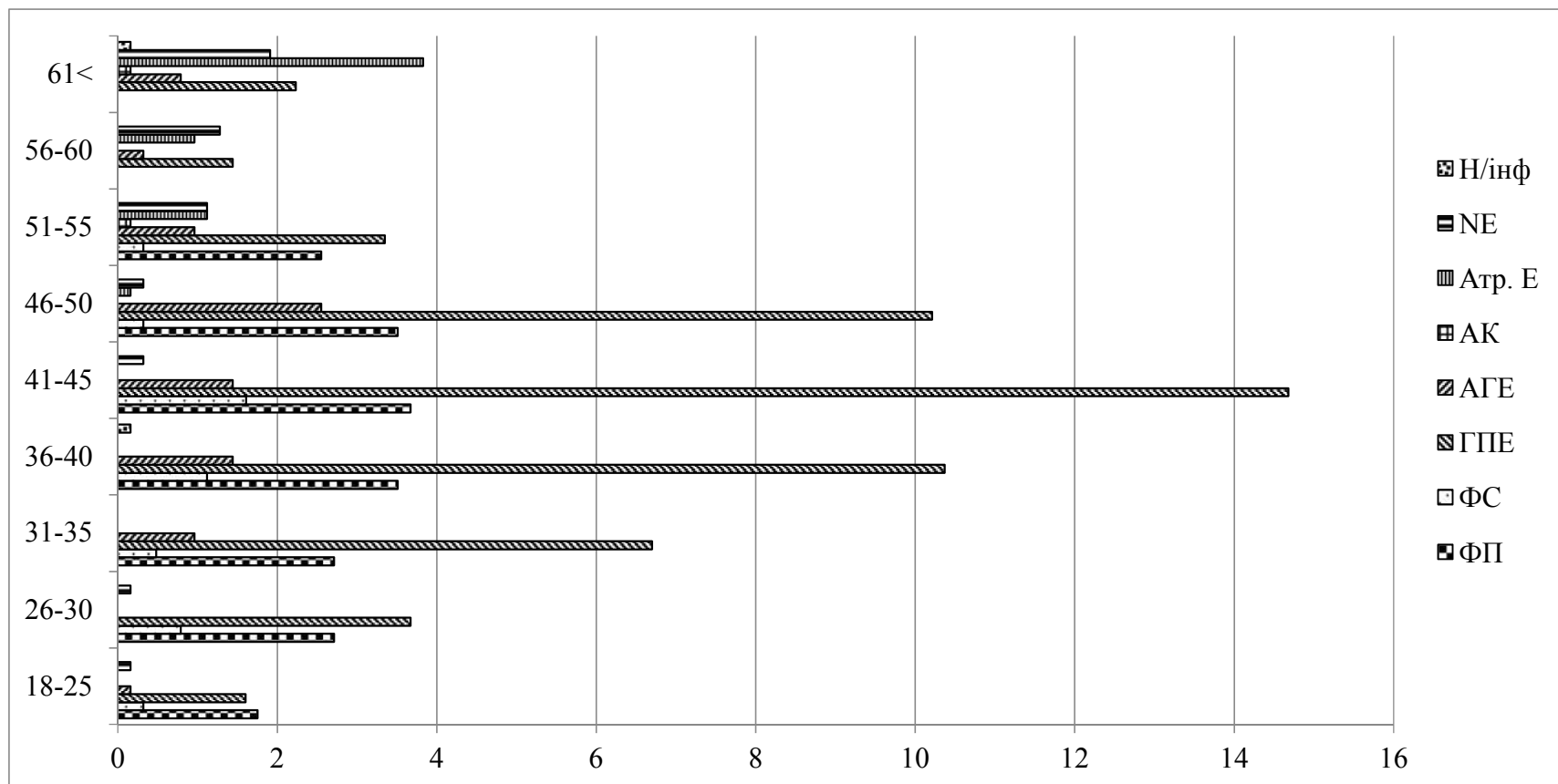


Рисунок 3.8 Стан ендометрія при якому були виявлені поліпи (%)

За результатами робіт частота поліпів виявляється в межах від 7,6 до 34,9% [56,161,313,357]. Варіабельність статистичних даних обумовлена дослідженнями проведеними в результаті лікування в гінекологічних відділеннях аномальних маткових кровотеч, в інших роботах дані представлені при вивченні пацієнток в різних вікових категоріях. В наших дослідженнях пік виявлення ЗФП та ЗП спостерігається на всьому протязі життя, але максимальний приріст утворень виявлено для обох видів поліпів 41-45 рр й відповідає для ЗФП - 8,28%, ЗП - 12,06%. Діагностика поліпів виявляється в результаті патогістологічного дослідження, або за результатами УЗД, а також даними гістероскопії, дані ендометріальної тканини при видаленні поліпів представлені нами в табл 3.3. Масштабність проблеми і оптимізація шляхів її рішення обумовлена неоднозначністю підходів до оцінки вивчення частоти виявлення ПЕ.

Таблиця 3.3

## Морфологічна структура ендометрія при видаленні поліпів (абс.ч., %)

Структура ендометрія	Абс.ч	%	95% ДІ
Фаза проліферації	128	20,41±1,61	16,87-23,13
Фаза секреції	31	4,94±0,87	3,28-6,59
NE	33	5,26±0,89	3,46-6,82
ГПЕ	340	54,23±1,99	50,10-57,90
АГЕ	53	8,45±1,11	5,88-10,13
АК	2	0,32±0,71	0,22-1,52
Атр.Е	38	6,06±0,95	4,14-7,86
Н/інф	2	0,32±0,71	0,22-1,52
Загальна кількість	627	100	

Встановлено, що поліпи ендометрія були видалені на фоні гіперпластичних процесів, що склало 54,23% (ДІ 95%; 50,10-57,90), й теж представляє собою певний науковий інтерес, з метою виявлення даних патологічних змін існують

зміни, що характеризують загальні зміни ендометріюїдної тканини. В подальшому, по частоті виявлення були стани ендометрія, які характеризувались як проліферативні процеси - 20,41% (ДІ 95%; 16,87-23,13), секреторні процеси - 4,94% (ДІ 95%; 3,28-6,59), на тлі проліферативних змін в ендометріальній тканині виявлення поліпів більш суттєве, ніж їх виявлення на тлі секреторних змін, що можливо обумовлено змінами та прогресуванням апоптозних процесів в тканині ендометрія. Поступові дослідження встановили виявлення поліпів на тлі атипової гіперплазії ендометрія - 8,45% (ДІ 95%; 5,88-10,13), аденокарцинома та неінформативні дані становили по 0,32% (ДІ 95%; 0,22-1,52), в 5,26% (ДІ 95%; 3,46-6,82) стан ендометрія не був охарактеризований як патологічний, в 6,06% (ДІ 95%; 4,14-7,86) встановлено атрофічний стан, який було виявлено в віковій категорії починаючи з 46 років. Дані процеси максимально були виявлені в пре- та перименопаузальному віці.

На рис 3.9 представлені ВШ при виявленні залозових поліпів в різних вікових категоріях.

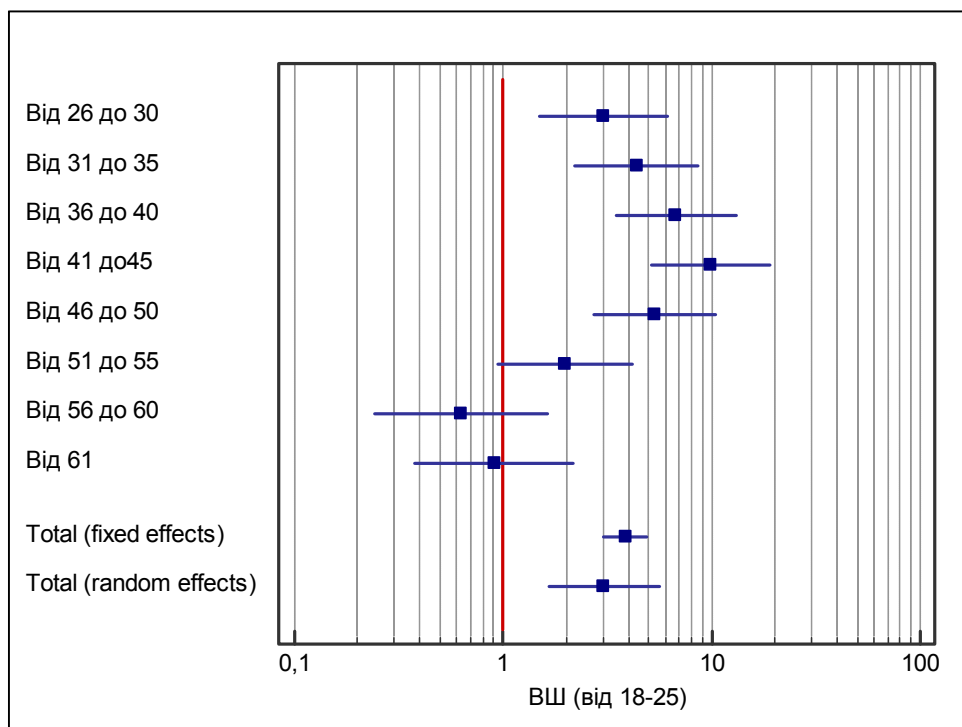


Рисунок 3.9 Відношення шансів виникнення залозових поліпів ендометрія в різних вікових категоріях

В результаті проведення ВШ виникнення ЗП ендометрія простежується певна тенденція, яка характеризує зростання починаючи від 26 до 30 рр, й становить ВШ 3,14 (ДІ 95%; 1,49-6,11) до максимального приросту в 41-45 рр ВШ 9,85 (ДІ 95%; 5,13-18,89) з поступовим зниженням в подальшому з віком.

Аналіз виникнення ЗФП в ендометріальній тканині мав аналогічні прояви, як і при залозових поліпах. ВШ в віковій категорії від 26 до 30рр становило 1,94 (ДІ 95%; 1,02-3,69), в подальшому з максимальним проявом в віковій категорії 46-50 років ВШ 4,67 (ДІ 95%; 2,60-8,39), й в подальшому зростанні вікової категорії дані зміни зменшувалися, що наглядно зображено на рис 3.10.

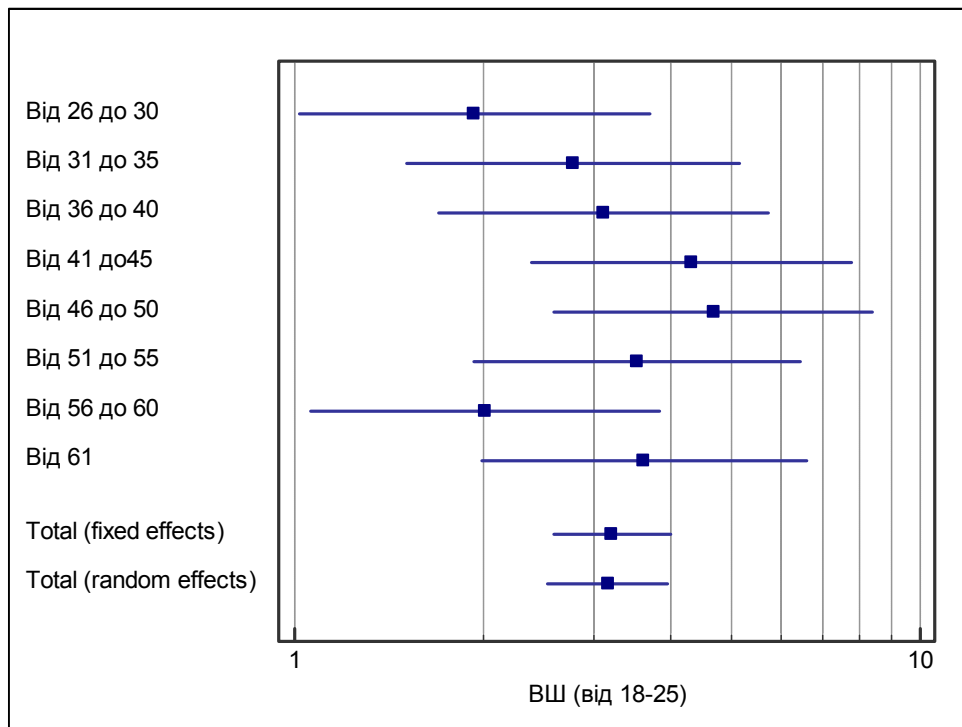


Рисунок 3.10 Відношення шансів виникнення залозисто-фіброзних поліпів ендометрія в різних вікових категоріях

В результаті оцінки стану ендометрія після тотальної або су тотальної гістеректомії при міомах матки (див. рис 3.11), нами виявлено, що даний тип операції був проведений починаючи з вікової категорії 36-40 років, проте першочергові зміни в стані ендометріальної тканини були проявом ГПЕ, які максимально були виявлені в перименопаузальному періоді, який явився суттєво зміненим в даній віковій категорії.

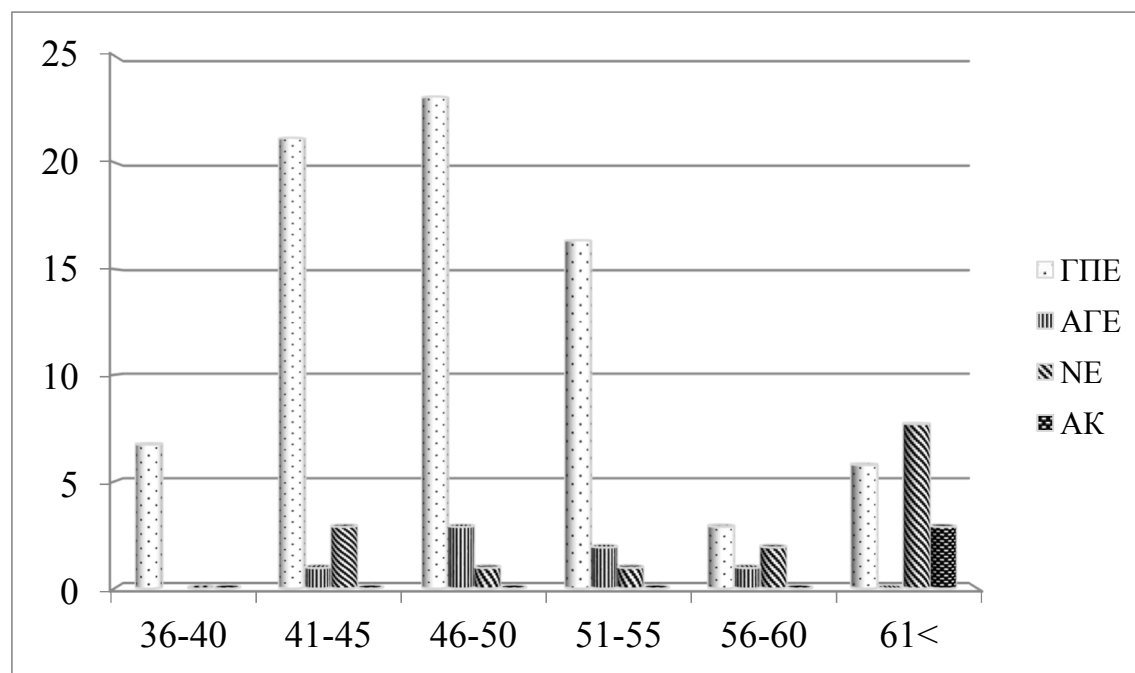


Рисунок 3.11 Стан ендометрія після проведення лапароскопічних операцій (%)

При проведенні сумарного аналізу всіх морфологічних станів ендометріальної тканини були отримані результати, які представлені в табл 3.4.

Таблиця 3.4

Відсоткове співвідношення патоморфологічних станів ендометрія (абс.ч., %)

	Абс.ч	%	95% ДІ
ГПЕ	1334	46,69 ± 0, 94	45,15-48,85
АГЕ	155	5,54 ± 0, 44	5,11-6,87
NE	434	15,52 ± 0, 69	14,61-17,33
АтрЕ	65	2,32 ± 0, 28	1,48-2,56
АК	51	1,82 ± 0, 24	1,52-2,65
Н/інф	70	2,50 ± 0, 30	1,73-2,94
ПЕ	688	24,60 ± 0, 81	23,4-26,6
Загальна кількість	2797	100	

Проводячи аналіз наведених даних, в 46,69% (ДІ 95%; 45,15-48-85) приводом для хірургічного втручання становили гіперпластичні процеси ендометрія, в 5,54% (ДІ 95%; 5,11-6,87) склали атипіві стани. Після гіперпластичних процесів без атипії, наступними по частоті виявлення констатовано поліпи ендометрія – 24,60% (ДІ 95%; 23,4-26,6). Результати ретроспективного аналізу вказують, що ГПЕ займає перше місце серед патологічних станів, що призводять до оперативних втручань, наступними по частоті виступають ПЕ. Дані результати суперечать даним дослідників, серед яких поліпи ендометрія складають 10,4% [116,146,267], в результаті ретроспективного аналізу патологоанатомічних заключень в відсотковому відношенні наші результати співпали з даними вітчизняних колег, за даними яких поліпи ендометрія були у 27,4%, але ГПЕ були виявлені в значно нижчих показниках - 5,8% [135,224], що підтверджує складнощі в порозумінні та

діагностичної актуальності проблеми. В 15,52% (ДІ 95%; 14,61-17,33) морфологічне заключення діагностувало стан ендометріальної тканини характерний для морф функціональної циклічної фазності, проте дані результати не слід вважати достовірними, оскільки на направленнях в патоморфологічне бюро не вказано на який день менструального циклу, або кровотечі зроблено діагностичне втручання, тому оцінку відповідності стану ендометрія фази менструального циклу виявити не можливо.

Атрофічний ендометрій було виявлено в 2,32% (ДІ 95%; 1,48-2,56), даний стан було констатовано з вікового періоду 51-55 років, і лише в одному випадку в категорії 41-45 років, що може свідчити про передчасну менопаузу у даної пацієнтки.

Аденокарцинома була виявлена в 1,824% випадків (ДІ 95%; 1,52-2,65), дана нозоформа була констатована з 46-50 років і в подальшому виявлялось її зростання, на тлі низького відсотку оперативних втручань. Інтерес надають результати які свідчать, що починаючи з даної вікової категорії та в подальшому з віком зростає частота виявлення неінформативних станів ендометріальної тканини, що склало  $(2,50 \pm 0,30)\%$ , й свідчить про існування паралелізму між виявленням станів малігнізації та неінформативності процесів, підтверджує актуальність пошуку інших маркерів діагностики, окрім патоморфологічного дослідження, так як у пацієнток були клінічні прояви, які спонукали звернутися за терапевтичними призначеннями.

В результаті проведеного нами аналізу всіх гіперпластичних процесів морфологічного стану ендометрія в групах обстеження була виявлена наступна картина відсоткового співвідношення, що представлено нами на рис 3.12.



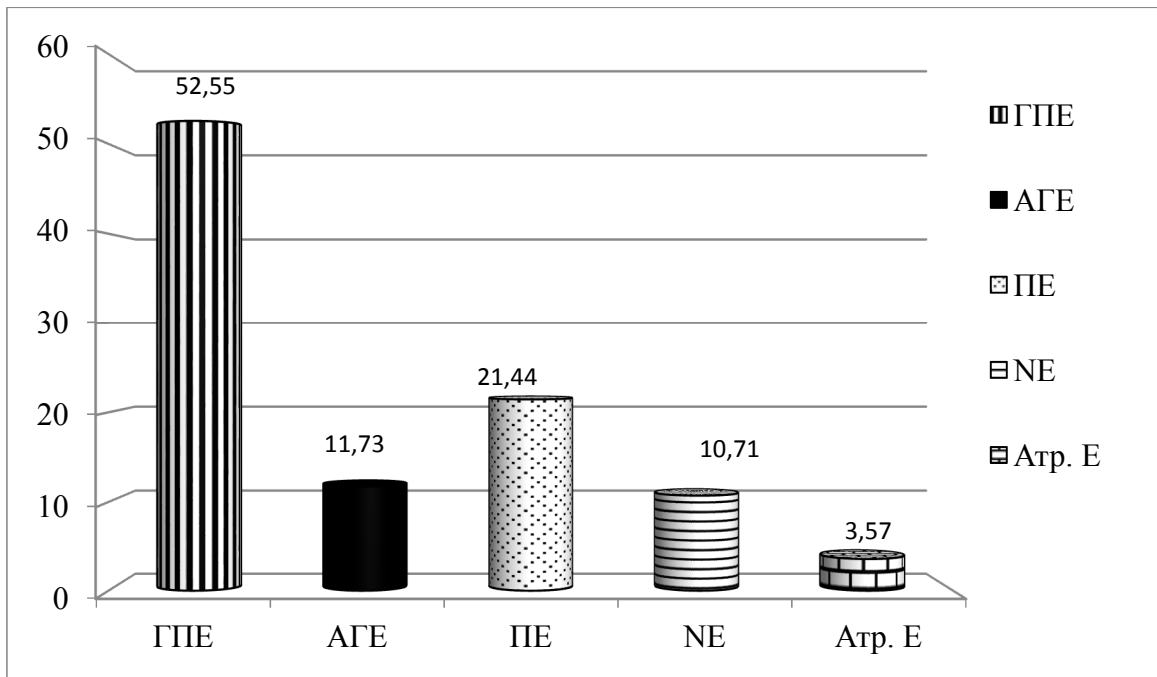


Рисунок 3.12 Відсоткове співвідношення морфологічних станів ендометрія при дослідженні (%)

Із аналізу представлених даних виявлено, що найбільш частим приводом в гінекологічній практиці для хірургічного втручання явились гіперпластичні процеси ендометрія, що склало 52,55%. Наступним по частоті зустрічаємості виявилися поліпи матки, які склали 21,44%. В результаті подальшого проведення аналітичного аналізу наступними були виявлені атипові стани ендометрія, які відповідно проявилися в 11,73% морфологічних станів ендометрія. Самим малим у виявленні були дані з приводу морфологічної будови ендометрія, що відповідало будові двофазного менструального циклу й становило 10,71% та самим низьким - атрофічний ендометрій - 3,57%, який було виявлено в постменопаузальному періоді.

На думку більшості науковців гіперпластичні процеси без атипії обумовлені проявами абсолютної або відносної гіперестрогенії, проте як атипові зміни в ендометріальній тканині являються результатом прогресуючого моноклонального мутаційного пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом. Мозаїчність даних з приводу виникнення ГПП в ендометрії заставляє науковців зосередитись на етіопатологічних причинах

виникнення патологічних змін в ендометріальній тканині та розробки специфічних методів діагностики й можливості її корекції.

### 3.2. Циркадіанний зв'язок виявлення проліферативних змін ендометрія

В постійно змінюючих умовах зовнішнього середовища живі організми можуть існувати завдяки наявності вроджених програм адаптації та механізмів їх корекції в зв'язку із зовнішньою мінливістю. Сам фотоперіод – тривалість добової світлової тривалості, корегується фотоперіодичною системою головного мозку [78,104,279,].

В більшості країн світу кількість людей, що працюють в нічні зміни сягає до 20% від усього працюючого населення, що в свою чергу відноситься до факторів ризику виникнення патологічних змін в організмі. В дослідженнях авторів показано, що в даної групі пацієнтів зростає кількість людей із надмірною вагою, дисліпідемією, метаболічним синдромом, зниженою толерантністю до глюкози, що, в свою чергу, може провокувати фактори ризику виникнення малігнізації [142,148,205,260].

В дослідженнях нашої роботи було цікавим виявити залежність між ГПП ендометрія та тривалістю світлового дня, яка являється відносно постійною величиною, але вона підпорядковується певним астрономічним законам й змінюється згідно з роковими та сезонними змінами, й кожен рік характеризується своєю тривалістю світлового дня. Зміна дня та ночі, світла та темноти являється найбільш суттєвим впливом для живої природи на Землі, які підлягають залежності від тривалості світлового дня [179,260,358]. Досить наочно ця залежність простежується на житті рослин з активацією їх життєдіяльності, а також на тваринах, коли чітко прослідковується в результаті появи нащадків [2,78,418].

Людина, як частина біосфери, також певним чином реагує на тривалість світлового дня, не зважаючи на те, що режим її життя підпорядкований щоденному робочому ритму, роботі з комп'ютером, світловим забрудненням планети та іншими факторами, що порушують світловий підхід до життєдіяльності. В багатьох роботах, останім часом проводились спостереження за розвитком онкологічних захворювань у пацієнтів, що працюють як мінімум 3 ночні зміни за місяць [252,359,406,443].

В даній роботі нами було проведено аналіз, для вивчення взаємозв'язку середньої тривалості світлового дня (СТСД) з патологічними проявами ендометріальної тканини. Ми задіяли використання інформації про тривалість світлового дня в Одеському регіоні, яка була отримана з відкритих астрономічних баз даних, див табл 3.5. Надані дані дають нам можливість охарактеризувати наслідки життєдіяльності людини, й представити спроби на виявлення залежності між СТСД та проявами патологічного стану тканини.

Таблиця 3.5

## Територія Одеського регіону та СТСД за 2016-19 рр.

Місяць/ рік	2016	2017	2018	2019
1	2	3	4	5
січень	9 год. 25 хв. 57 секунд	9 год. 3 хв. 58 секунд	9 год. 5 хв. 26 секунд	9 год. 4 хв. 58 секунд
лютий	10 год. 21 хв. 19 секунд	10 год. 22 хв. 33 секунд	10 год. 22 хв. 6 секунд	10 год. 21 хв. 33 секунди
березень	11 год. 56 хв. 6 секунд	11 год. 58 хв. 36 секунд	11 год. 57 хв. 11 секунд	11 год. 57 хв. 42 секунд
квітень	13 год. 36 хв. 33 секунди	13 год. 37 хв. 55 секунд	13 год. 37 хв. 10 секунд	13 год. 36 хв. 24 секунди
травень	15 год. 1 хв.а 5 секунд	15 год. 2 хв. 49 секунд	15 год. 2 хв. 16 секунд	15 год. 2 хв. 24 секунди
червень	15 год. 45 хв. 32 секунди	15 год. 45 хв. 11 секунд	15 год. 44 хв. 43 секунди	15 год. 43 хв. 18 секунд

Кінець табл 3.5

1	2	3	4	5
липень	15 год. 23 хв. 28 секунд	15 год. 22 хв. 56 секунд	15 год. 22 хв. 34 секунди	15 год. 23 хв. 14 секунд
серпень	14 год. 8 хв. 4 секунди	14 год. 9 хв. 23 секунди	14 год. 8 хв. 20 секунд	14 год. 9 хв. 56 секунд
вересень	12 год. 31 хв.51 секунда	12 год. 31 хв.а 31 секунд	12 год. 32 хв. 50 секунд	12 год. 30 хв. 43 секунд
жовтень	10 год. 52 хв. 56 секунд	10 год. 53 хв. 7 секунд	10 год. 52 хв. 21 секунд	10 год. 53 хв. 45 секунд
листопад	9 год. 25 хв. 57 секунд	9 год. 26 хв. 4 секунд	9 год. 25 хв. 14 секунд	9 год. 26 хв. 32 секунд
грудень	8 год. 39 хв. 24 секунд	8 год. 40 хв. 5 секунд	8 год. 38 хв. 44 секунд	8 год. 40 хв. 24 секунди

В наслідок проведеного аналізу, нами не було виявлено кореляційного зв'язку між виявленням загальних ГПП та СТСД, можливо за рахунок меншої кількості спостережень, або наявності більшої популяції для спостереження. Для нас виявились цікавими дані аналізу співвідношень СТСД та діагностикою АГЕ, що чітко прослідковується в таблицях і графіках.

Ритмічність функціонування живого організму являється особливістю його функціонування. В результаті аналізу представлених даних, виявлено, що на протязі терміну спостереження зв'язок між даними параметрами був нестійкий. Так, в 2016 році відмічався негативний кореляційний зв'язок між показниками СТСД та аденокарциномою ( $r=-0,20$ ), поліпами ендометрія ( $r=-0,19$ ), та середньої сили ( $r=-0,64$ ) між показниками СТСД і виявленням атипової гіперплазії, та позитивний зв'язок був встановлений лише між СТСД і виявленням гіперплазії ендометрія ( $r=0,10$ ), що могло сприяти наявності чіткого кореляційного зв'язку (див. табл 3.6)

Таблиця 3.6

Кореляційний зв'язок між показниками СТСД і виявленням проліферативних процесів ендометрія (r) за даними моніторингу 2016-2019рр.

Роки	r			
	ГПЕ	АГЕ	ПЕ	АК
2016	0,10	-0,64	-0,19	-0,20
2017	0,11	0,41	-0,03	-0,12
2018	-0,31	0,12	-0,03	-0,23
2019	-0,28	0,40	-0,09	0,31
2016-2019	0,11	0,41	-0,03	-0,12

Подальший аналіз представлених даних змінив наші уявлення. В результаті проведення аналізу показників щорічно, були виявлені наступні дані, які характеризують нейроендокринну функцію епіфізу, що виконує передачу інформації про світловий режим в навколишньому середовищі й можливої адаптації організму на зміни світлового дня.

Насьогодні існує досить велика кількість факторів від яких залежить мікроархітектоніка ендометріальної тканини, певне значення має день менструального циклу, коли відбувається оцінка ендометріальної тканини, вік жінки, прийом гормональних препаратів та інших медикаментозних препаратів, що можуть впливати на будову тканини.

На рис 3.13 зображено графічно структуру взаємозв'язку між впливом СТСД на частоту виявлення АГЕ в 2016 р.

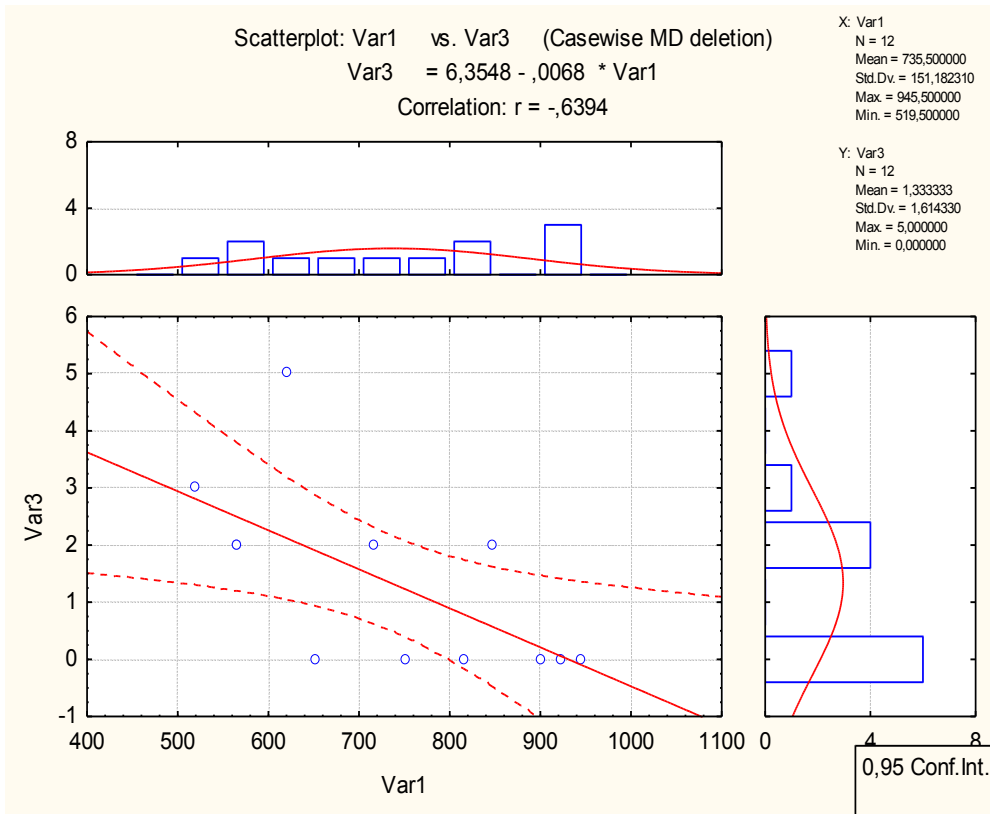


Рисунок 3.13 Вплив СТСД на частоту виявлення АГЕ в 2016 році (Var1 – СТСД, Var3 - виявлення АГЕ)

В той же час, уже в 2017 патерн виявлення патології мав тенденцію до зміни. Як видно з представленої таблиці, а також із зображення, відмічався позитивний кореляційний зв'язок ( $r=0,41$ ) між показником СТСД та виявленням АГЕ, зберігалась аналогічна залежність, як в 2016 році, що наглядно представлено на зображенні, при виявленні гіперплазії ендометрія ( $r=0,11$ ), та продовжував зберігатися негативний кореляційний зв'язок при ПЕ ( $r=-0,03$ ) та АК ( $r=-0,12$ ). При аналізі подальших зображень на рис 3.14 представлено взаємозв'язок між даними параметрами тв 2017р.

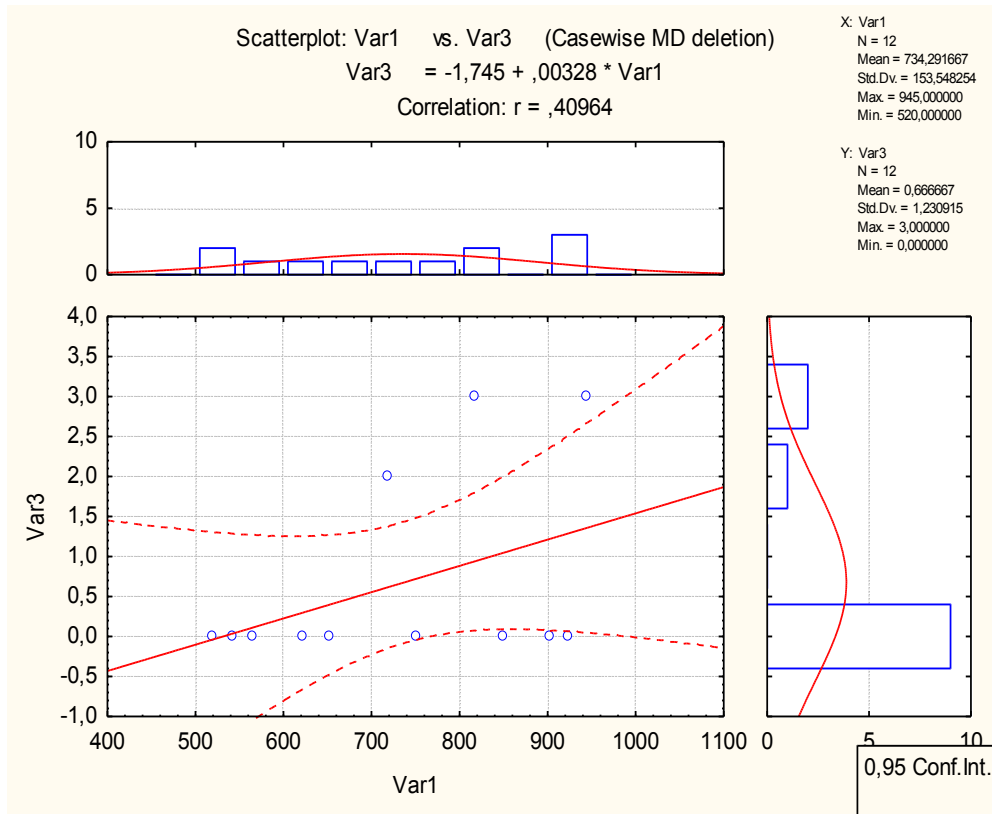


Рисунок 3.14 Вплив СТСД дня на частоту виявлення АГЕ в 2017 р. (Var1 – СТСД, Var3 - виявлення АГЕ)

Аналіз результатів дослідження за 2018 рік представив чіткий негативний зв'язок, середньої сили, між виявленням ГПЕ і СТСД ( $r=-0,31$ ), продовжував зберігатися негативний зв'язок між ПЕ ( $r=-0,03$ ), АК ( $r=-0,23$ ) на протязі року і слабо позитивний між СТСД й АГЕ ( $r=0,12$ ) див. рис 3.15. Згідно із існуючою гіпотезою «циркадіанної деструкції», коли вплив світла в нічні години супроводжується зниженням ендогенного синтезу мелатонину, можливі виявленні нами процеси також пов'язані з даними порушеннями. В експериментальних умовах, штучне збільшення світлового дня на 2-4 год, призводило у тварин до збільшення естрального циклу. Замість циклічного синтезу гормонів (гонадотропінів, пролактину, естрогенів, прогестерону), вони мали ациклічний синтез, що призводило до розвитку гіперпластичних змін в молочних залозах та матці [94,222,275,316].

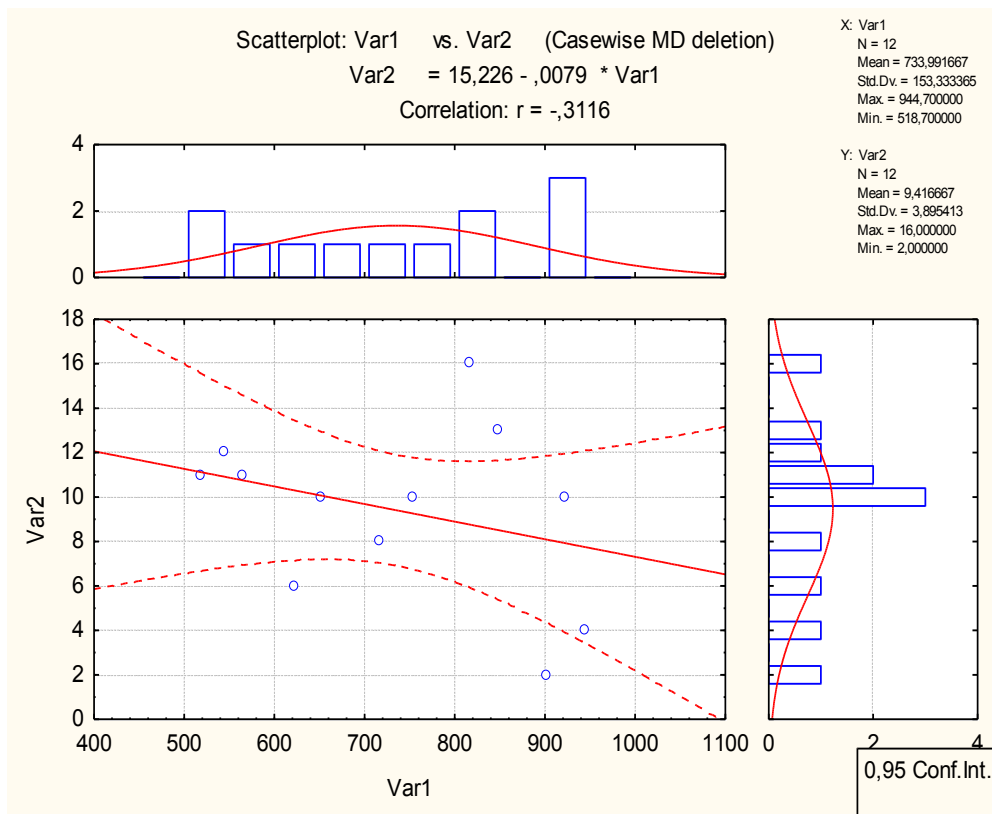


Рисунок 3.15 Вплив СТСД дня на частоту виявлення АГЕ в 2018 р. (Var1 – СТСД, Var2 - виявлення АГЕ)

За період спостереження в 2019 році зберігався позитивний зв'язок ( $r=0,40$ ) між виявленням АГЕ і СТСД (рис 3.16). Вперше був виявлений слабопозитивний зв'язок між АК ( $r=0,31$ ), і зберігався негативний зв'язок між ГПЕ ( $r=-0,28$ ) і ПЕ ( $r=-0,09$ ).

В багатьох роботах по виявленню патологічних проявів загального освітлення на організм, було в експериментальних умовах, встановлено, що при постійному освітленні на щурів збільшувався рівень пролактину та зменшувався рівень мелатоніну [78,128,331,381], що проявлялося активністю зростання частоти розвинутих аденокарцином молочних залоз. В роботах дослідників при тривалому освітленні спостерігається зростання порогу чутливості гіпоталамусу до інгібуючої дії естрогенів у жіночих статей щурів [2,45,242], з даним



параметром у більшості випадків пов'язують фактор старіння репродуктивної системи з віком.

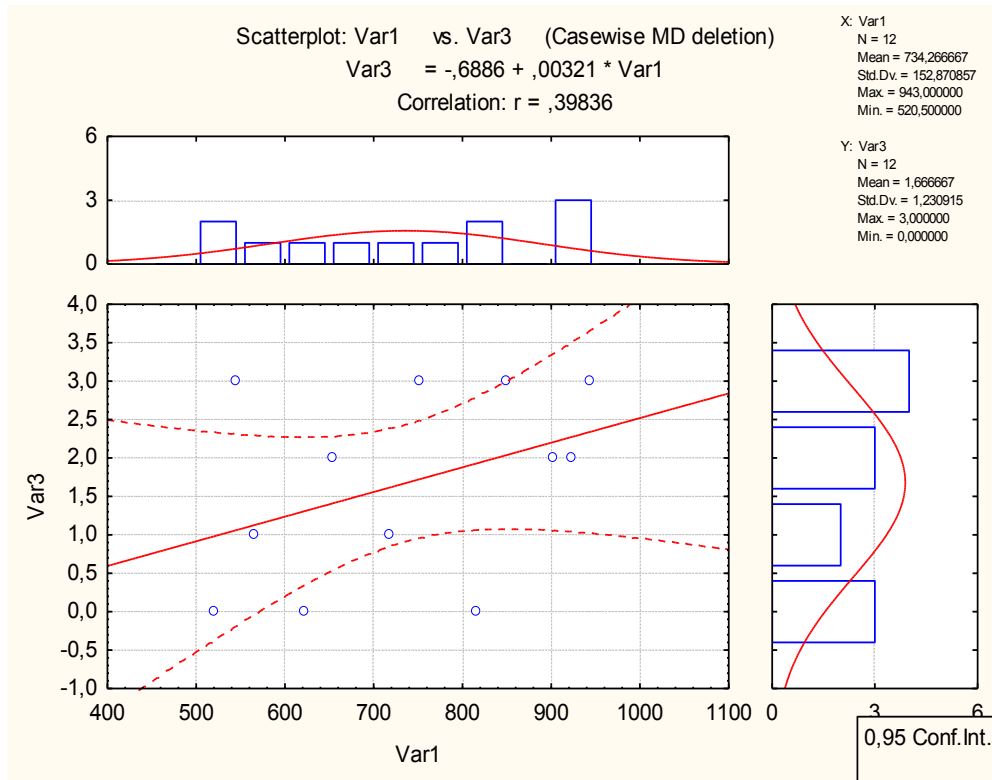


Рисунок 3.16 Вплив СТСД на частоту виявлення АГ в 2019 р. (Var1 – СТСД, Var3 - виявлення АГЕ)

В цілому, представленні нами результати (рис. 3.17), за період 2016-2019 роки показують найбільш виражений кореляційний зв'язок між СТСД та частотою АГЕ ( $r=0,41$ ) і який можна охарактеризувати як слабопозитивний. В групах з простою і комплексною гіперплазією ендометрія (ГПЕ) відмічено слабопозитивний кореляційний зв'язок низького ступеню ( $r=0,11$ ), в інших групах: ПЕ, АК кореляційний зв'язок був слабонегативний ( $r=-0,03$ ;  $r=-0,12$ ), відповідно.

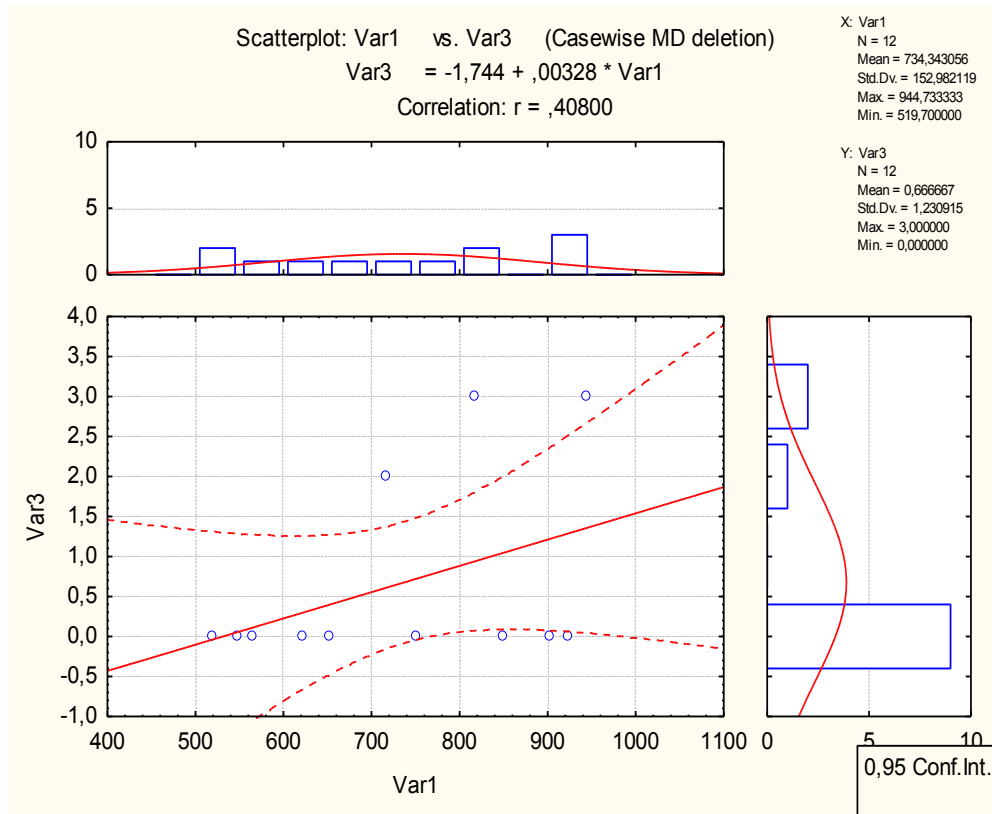


Рисунок 3.17 Вплив СТСД на частоту виявлення АГ за 2016-2019 рр. (Var1 – СТСД, Var3 - виявлення АГЕ)

Яким чином СТСД може впливати на розвиток пухлин в організмі, особливо на встановлений та виявлений нами слабо позитивний зв'язок між розвитком АГЕ. Враховуючи факт здібності організму адекватно реагувати на зміну зовнішнього середовища, його фотоперіодичність, що забезпечує стабільність функціонуючого стану, який знаходиться під контролем діяльності епіфіза та періодичності синтезу ним мелатоніну, то дисинхроз організму, виявлений при діагностиці сезонних захворювань, може бути обумовлений змінами синтезу ендogenous мелатоніну [50,100,398,405]. Мелатонін має чітку антигонадотропну дію, пульсуюча секреція гонадотропін-релізінг гормону, контролюючого виділення ФСГ та ЛГ і секреція мелатоніну мають циклічність з періодом в 24 години [219,279,362,366].

В проведених дослідженнях, як експериментального так і епідеміологічного характеру, встановлено, що самі пухлини та жінки, що мали пухлини можуть мати значні зміни циркадного ритму. Виявлено, що мелатонін регулює циркадіанний рівень кортизолу, вазопресину, АКТГ [122,125,195], з пригніченням активності теломерази і пригніченням дії мутагенів, гальмують проліферуючу активність клітин, підвищує апоптоз, знижує експресію естрогенових рецепторів [74,251,302,343], дані фактори можуть впливати на синхронність виявлення АГЕ, як пускового варіанту запуску процесів неоплазії ендометрія в перспективі, при незмінному становленні до світлової періодичності, та своєчасного моніторингу лікарем стану жінки [45,133,293].

Не виключено, що нестійкість та різнонаправленість слабких кореляційних зв'язків, виявлена при проведенні даних досліджень, співпадає з гіпотезою про зв'язок виявлення атипичних процесів ендометрія з рівнем секреції мелатоніна, який залежить в свою чергу від СТСД [100,156,255]. В той же час порівняння реальних рівнів секреції мелатоніна в денний та нічний час, СТСД з виявленням частоти проліферативної патології ендометрія, показує наявність скритої кореляційної залежності при умові використання різних статистичних моделей математичної обробки даних результатів. Знижений показник рівня мелатоніну призводить до порушення механізмів репарації ДНК, з чим і може бути обумовлено виявлення слабого кореляційного зв'язку при вивченні атипичних станів ендометрія з середньою тривалістю світлового дня [148,264,320,348].

Підводячи загальні результати проведеного ретроспективного дослідження, можливо заключити, що дані про результати розвитку гіперпластичних процесів ендометрія на сьогодні залишаються фрагментарними й недостатньо систематизованими [84,152,319,357]. Розвиток ГПЕ та АГЕ й початок діагностування АК в перименопаузальному періоді, в основному, пов'язують з розвитком гіперестрогенії, проте встановлено багато факторів розвитку проліферації, яка може обходити зміни гормонального тла, на це останнім часом вказують більшість дослідників, на співвідношення процесів проліферації й

апоптозу, а також маркерів, що їх контролюють, більшість метаболічних показників, які впливають на проліферативні та неопластичні процеси в ендометрії [78,219,418]. На це також слід враховувати при впливі середньої тривалості дня, гіпоксії, факторів ангиогенезу а також інших ростових факторів, які можуть обумовити розвиток, прогноз та перспективу виникнення патологічного стану ендометрія [74,314,399].

Представлені дані підтверджують участь в процесах онкогеназа шишковидної залози, як однієї із скритих організмом залоз, які приймають участь в збереженні організмом своїх функціональних здібностей. Пригнічення функції епіфіза, при збільшеному освітленню вночі призводить до розвитку канцерогенезу [92,212,214,264].

Кількість методів досліджень клітин ендометрія та подальший розвиток пошуку, в теперішній час, постійно збільшується й збільшується кількість маркерів для діагностичних питань, що спонукає авторів інтерпретувати й знаходити пошук нових діагностичних факторів та їх показників, які в перспективі можуть сприяти розгляду ГПЕ та АГЕ, як станів прогнозу розвитку патологічного стану, або регресії процесу [163,206,272,320].

Проводячи аналіз ретроспективних даних, та узагальнюючи їх показники, нами було розроблено та запропоновано наступний загальний дизайн дослідження див. рис 3.18. В наступних аналізах при розгляді результатів імуногістохімічного та молекулярно-генетичного дослідження розроблено та впроваджено в практичну медицину алгоритм дослідження, який представлено на рис 3.19.

Аналіз запропонованих та представлених результатів може показати молекулярно-клітковинні механізми в тканині та клітинах, які характеризують циклічні зміни як в незмінному ендометрії так і в тканинах з ГПЕ та АГЕ і спрямувати розрахунки в напрямку можливостей малігнізації тканини.

I етап	Ретроспективне дослідження		
	Структура та розповсюдженість проліферативних процесів в Одеському регіоні		
	Аналіз факторів ризику розвитку патологічних проявів в Одеському регіоні		
II етап	Перспективне дослідження		
	Формування груп дослідження (n=458 )		
	Основна група (n=152)	Група порівняння (n=173)	Контрольна група (n=133)
	Пізній репродуктивний період (n=48)	Пізній репродуктивний період (n=57)	Пізній репродуктивний період (n=49)
	Перименопаузальний період (n=58)	Перименопаузальний період (n=62)	Перименопаузальний період (n=43)
	Постменопаузальний період (n=46)	Постменопаузальний період (n=54)	Постменопаузальний період (n=41)
	Методи обстеження		
	Клінічні		
	Анамнестичні		
	Лабораторні		
	УЗД		
	Пат гістологічні		
	Імуногістохімічні		
	Молекулярно-генетичні		
Статистичні			
Математична модель			
III етап	Розробка алгоритму дії для визначення перспективи розвитку гіперпластичного процесу		

Рисунок 3.18 Дизайн дослідження

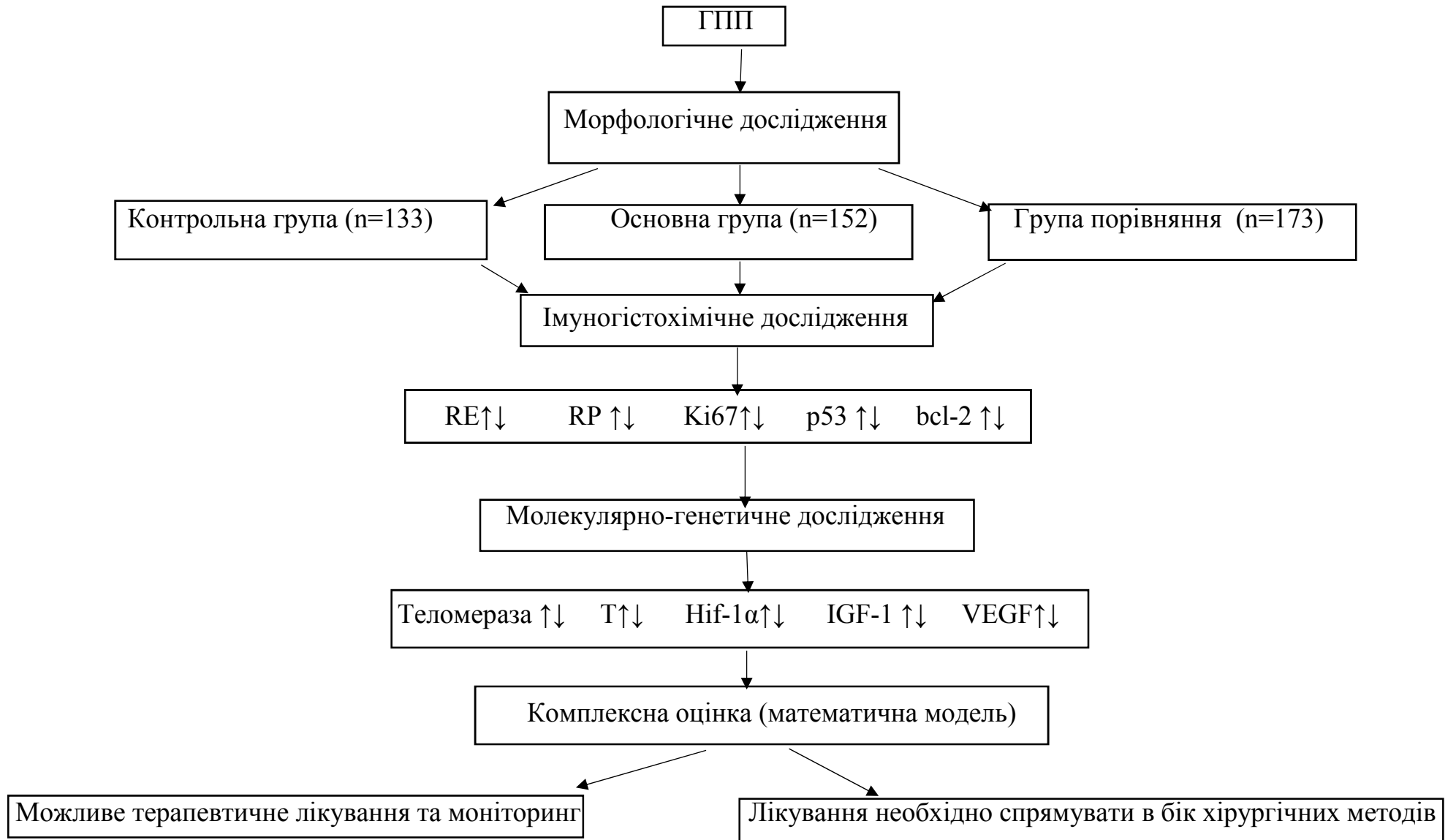


Рисунок 3.19 Алгоритм дослідження

Запропоновані та представленні в роботі результати дозволять науковцям та практичним лікарям розширити свої уяви про клітинну біологію ендометрія в нормі та при патологічних станах, використання нових маркерів дослідження дозволять бути використаними для покращання диференціальної діагностики стану тканини та оцінці його перспективного розвитку.

Викладені у розділі результати представлені в наступних публікаціях:

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с.
2. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, и др. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. Воен. медицина. Беларусь. 2017;(1):107-10.
3. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. Journal of Education, Heals and Sport. 2017;7(1):449-59.
4. Чумак ЗВ. Частота выявления гиперпластических процессов эндометрия и циркадный ритм. Вісн. морської медицини. 2017;3:67-70.
5. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71.
6. Зелінський ОО, Шаповал МВ, Руденко ІВ, Чумак ЗВ, Шпак ІВ. Спосіб прогнозування віку настання менопаузи: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я №045-2014. Київ; 2014. 4 с. (Акушерство та гінекологія; вип. 12).

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

#### 4.1. Розподілення пацієнтів, згідно з віковою характеристикою

В результаті проведеного комплексного дослідження, а також ретроспективного аналізу патоморфологічних заключень за період 2016-2019рр. в групі проспективного дослідження було включено 458 жінок: пізнього репродуктивного - 154, перименопаузального - 163 та постменопаузального періодів - 141 пацієнтка, в віковій категорії з 35 до 62 років, що звернулися в «Міський Центр з проблем клімактерію» та гінекологічне відділення пологового будинку №5 м. Одеси за період з 2012 по 2019 рр. При розгляді, та наявності сучасних тенденцій до класифікації проліферативних станів ендометрія, а також міжнародних тенденцій до їх змін, в основну групу дослідження були взяті пацієнтки й розподілені наступним чином, гіперплазія ендометрія - 173 та атипова гіперплазія ендометрія - 152 пацієнтки. Результати таких обстежень можуть дати нам підставу для з'ясування результатів виникнення атипових змін в клітинах ендометрія в перименопаузальному періоді та визначення можливої перспективи їх розвитку. Вивчення стану 133 пацієнток з фізіологічним станом ендометрія склали контрольну групу.

Отримані результати представлені в табл 4.1. Як видно при виділенні вікових груп спостерігався феномен «перетину» коли статистичні відмінності між пізнім репродуктивним та перименопаузальним віком, а також пери- та постменопаузальним віком були відсутні ( $p > 0,05$ ).

З іншого боку, відмінності за середнім віком між пізнім репродуктивним періодом та постменопаузальним (табл. 4.2) були статистично значущими ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про коректність вибору критеріїв для розподілу пацієнток за віком, що буде важливим при проведенні подальших порівнянь.



Таблиця 4.1

## Розподіл по віку обстежених жінок (описова статистика)

Вік	N	M	ДІ 95%		Me	Min	Max	Q1	Q3	D	$\sigma$	CSD $\pm 95\%$		cv	m	Асимет рія	$\sigma_a$	Ексцес	$\sigma_e$
Пізній репродуктивний	154	39,7	39,2	40,1	40	35	46	38	42	7,7	2,8	2,5	3,1	7,0	0,2	0,08	0,2	-0,8	0,4
Перименопаузальний	163	48,2	47,6	48,7	48	40	56	46	50	10,9	3,3	3,0	3,7	6,9	0,3	-0,06	0,2	-0,3	0,4
Постменопаузальний	141	53,2	52,6	53,8	53	46	64	51	55	11,7	3,4	3,1	3,9	6,4	0,3	0,7	0,2	0,6	0,4

Примітка 1. N – число спостережень

Примітка 2. M – середнє арифметичне

Примітка 3. ДІ – довірчий інтервал

Примітка 4. Me – медіана

Примітка 5. Min – мінімум

Примітка 6. Max – максимум

Примітка 7. Q1 – 1-й кватиль

Примітка 8. Q3-3-й кватиль

Примітка 9. D – дисперсія

Примітка 10.  $\sigma$  - середнє квадратичне відхилення

Примітка 11. CSD - довірчий інтервал для середнього квадратичного відхилення

Примітка 12. cv – коефіцієнт варіації

Примітка 13. m – середнє відхилення

Примітка 14.  $\sigma_a$  – відхилення асиметрії

Примітка 15.  $\sigma_e$  – відхилення ексцесу

Таблиця 4.2

Порівняння за віком пацієнок віднесених до пізнього репродуктивного та постменопаузального періоду

M1	M2	t	df	p	N1	N2	$\sigma_1$	$\sigma_2$	F-ratio	p
39,7	53,2	37,4	293	0,0001	154	141	2,8	3,4	1,6	0,01

Примітка 1. M1 – середнє арифметичне для I групи

Примітка 2. M2 - середнє арифметичне для II групи

Примітка 3. t – критерій Ст'юдента,

Примітка 4. df – число ступенів довільності

Примітка 5. N1- число пацієнтів у I групі

Примітка 6. N2- число пацієнтів у I групі

Примітка 7.  $\sigma_1$  – стандартне квадратичне відхилення I групи

Примітка 8.  $\sigma_2$  – стандартне квадратичне відхилення II групи

Примітка 9. F-ratio – співвідношення Фішера

Примітка 10. p – статистична значущість.

В подальшому клінічні групи були розподілені наступним чином (рис. 4.1.). Як видно з наведеного рисунку, за віковими характеристиками пацієнки з різним функціональним станом ендометрія практично не відрізнялися. Середній вік пацієнтів склав  $(47,22 \pm 0,40)$  роки в групі жінок з ГПЕ,  $(46,9 \pm 0,48)$  роки в жінок з АГЕ,  $(46,56 \pm 0,58)$  років – в контрольній групі ( $p > 0,05$ ).

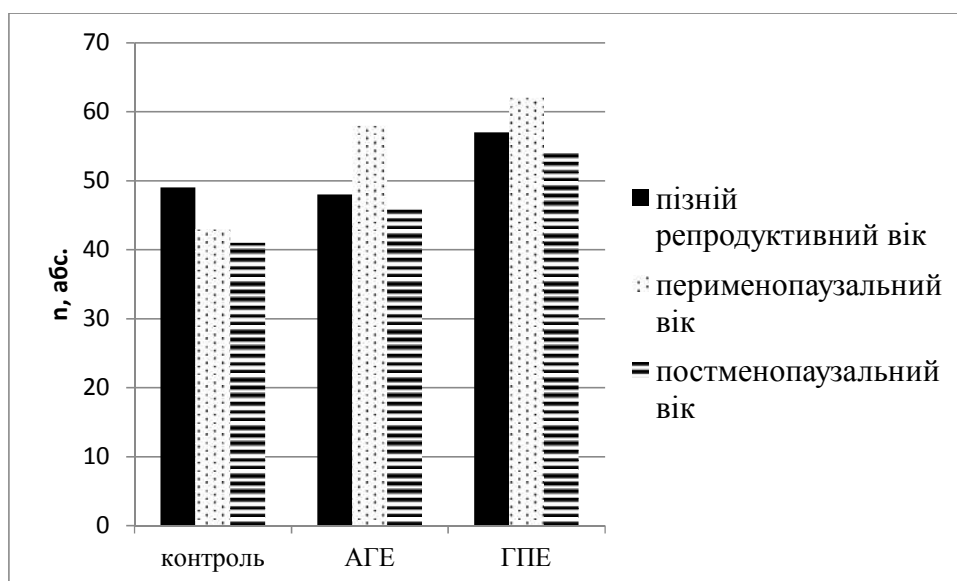


Рисунок 4.1 Розподіл пацієнок з різним станом ендометрія за віком (абс.ч.)

На рисунках 4.2-4.4 наведені динамічні діаграми розподілу за віком у жінок різних клінічних груп, з них видно що вони є абсолютно подібними, тобто процедура відбору хворих для подальшого дослідження була коректною.

Враховуючи наші дані ретроспективних результатів обстеження для подальшого дослідження групи обстежених були розподілені наступним чином. Основним дистрактором для поділу є функціональний стан ендометрія. Вторинним дистрактором є вік пацієнтки: пізній репродуктивний період, перименопаузальний період, постменопаузальний період.

На рис. 4.3 зображений граф поділу пацієток з різним функціональним станом ендометрія відповідно до описаного вище алгоритму.

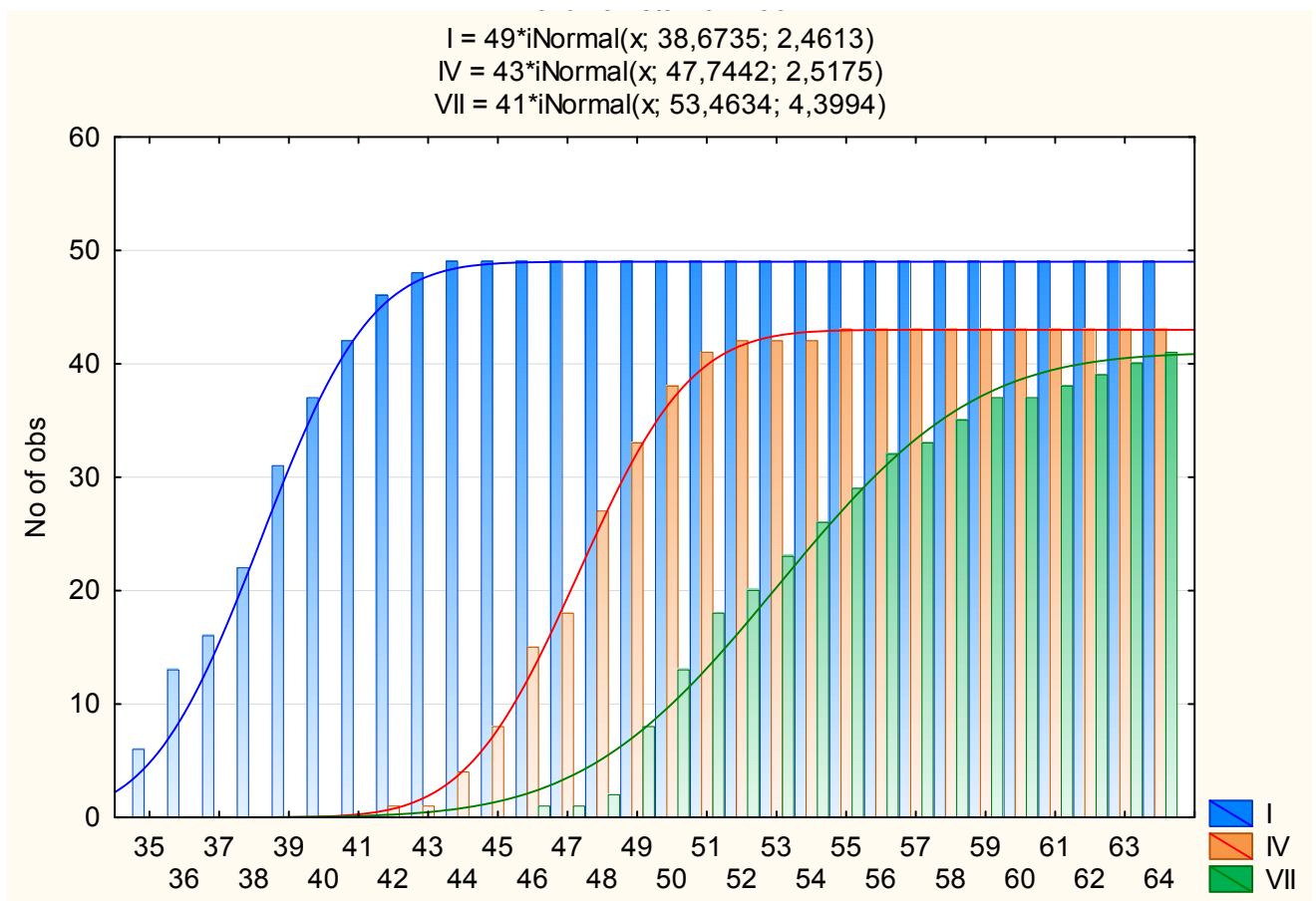


Рисунок 4.2 Розподіл пацієток за віком в I, IV, VII групах (абс.ч)

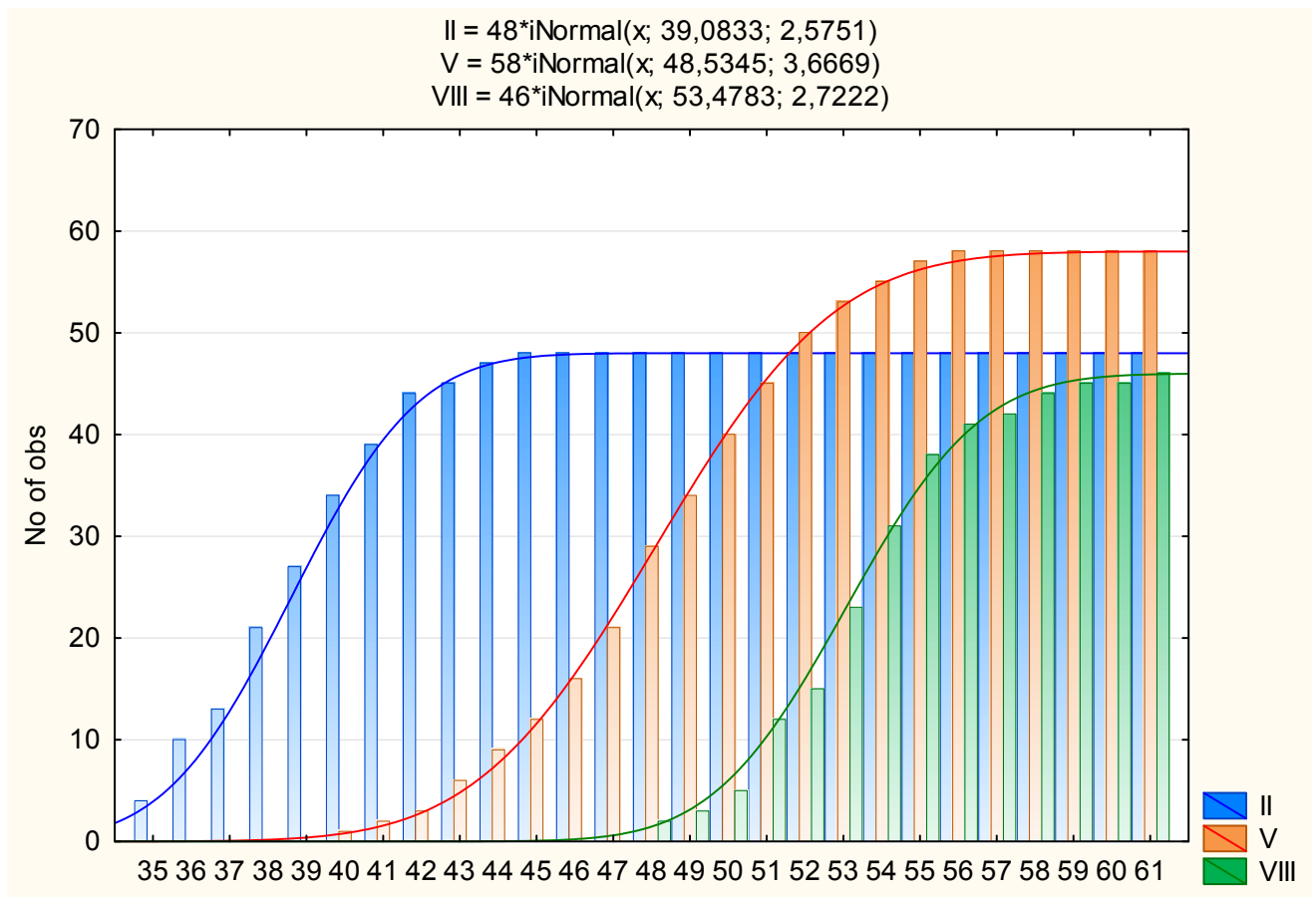


Рисунок 4.3 Розподіл пацієток за віком в II, V, VIII групах (абс.ч)

В представлених літературних даних не існує чітких критеріїв діагностики та прогнозування вірогідності переходу ГПЕ та АГЕ в неоплазовану тканину. В сучасній медичній практиці для лікарів являється основним критерієм лише морфологічна класифікація в діагностиці та прогнозі захворювання [152,264,397]. В багатьох роботах ведуться дослідження та видаються результати, що не дають клінічним лікарям остаточної впевненості в діагностичних критеріях. У патоморфологів в зв'язку з наявністю варіабельності нормальної структури ендометріальної тканини також існують критерії диференціальної діагностики [224,315,353].

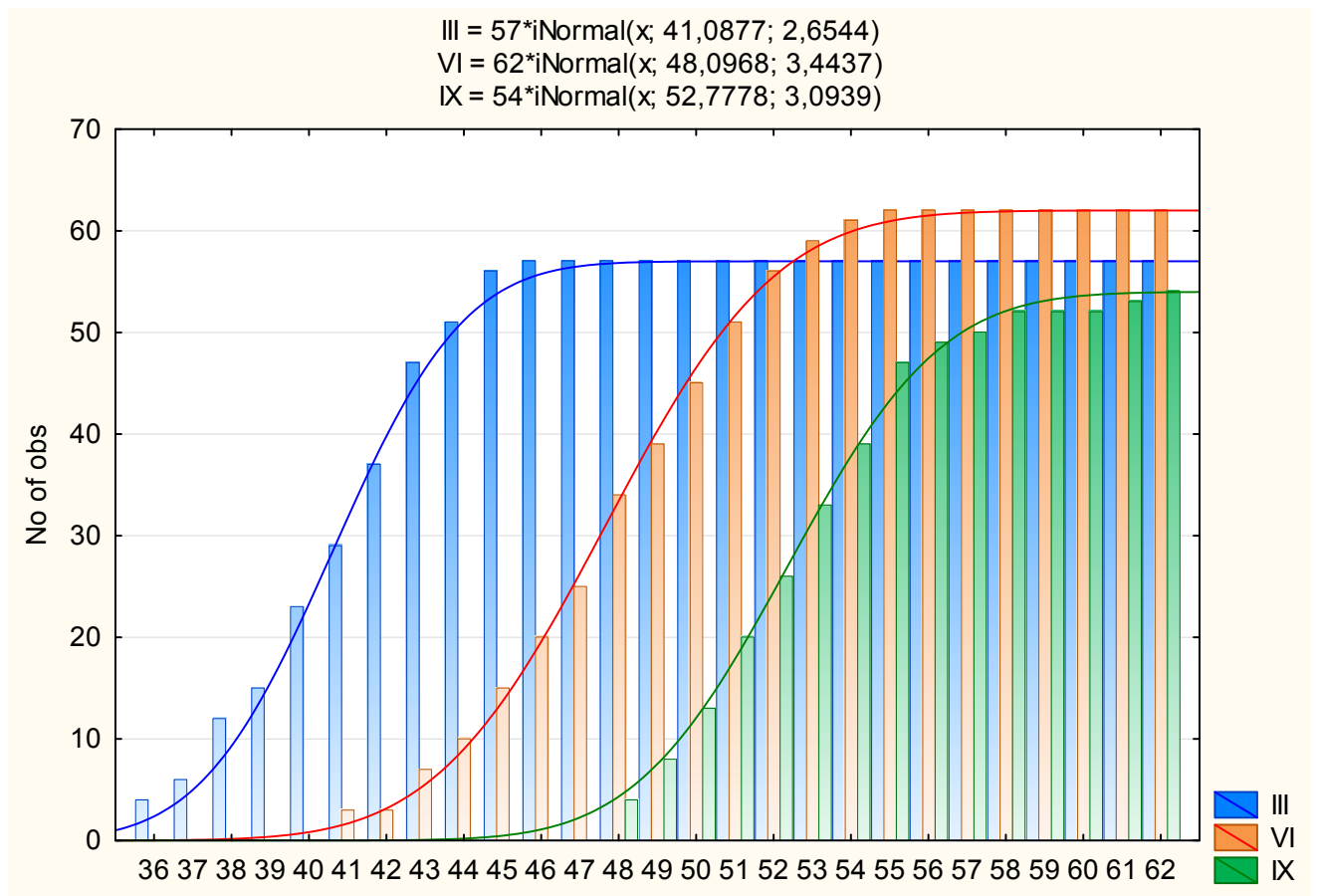


Рисунок 4.4 Розподіл пацієток за віком в III, VI, IX групах (абс.ч)

Таким чином на протязі обстеження були сформовані наступні клінічні групи, що представлені на рис 4.5.

I група (n=49), або 36,84% від загальної чисельності контрольної групи. Середній вік (38,67±0,35) років, без відмінностей у функціональному стані ендометрія (пізній репродуктивний період).

IV група (n=43 або 32,33%), середній вік (47,74±0,38) років, без відмінностей у функціональному стані ендометрія (перименопаузальний період).

VII група (n=41 або 30,83%), середній вік (53,46±0,69) років, без відмінностей у функціональному стані ендометрія (постменопаузальний період).

II група (n=48), або 31,58% від загальної чисельності групи. Середній вік (39,08±0,37) років, верифікована АГЕ (пізній репродуктивний період).

V група (n=58), або 38,16% від загальної чисельності групи. Середній вік (48,53±0,48) років, верифікована АГЕ (перименопаузальний період).

VIII група (n=46), або 30,26% від загальної чисельності групи. Середній вік (53,49±0,40) років, верифікована АГЕ (постменопаузальний період).

III група (n=57), або 32,95% від загальної чисельності групи. Середній вік (41,09±0,35) років, верифікована ГПЕ (пізній репродуктивний період).

VI група (n=62), або 35,84% від загальної чисельності групи. Середній вік (48,10±0,44) років, верифікована ГПЕ (перименопаузальний період).

IX група (n=54), або 31,21% від загальної чисельності групи. Середній вік (52,78±0,42) років, верифікована ГПЕ (постменопаузальний період).

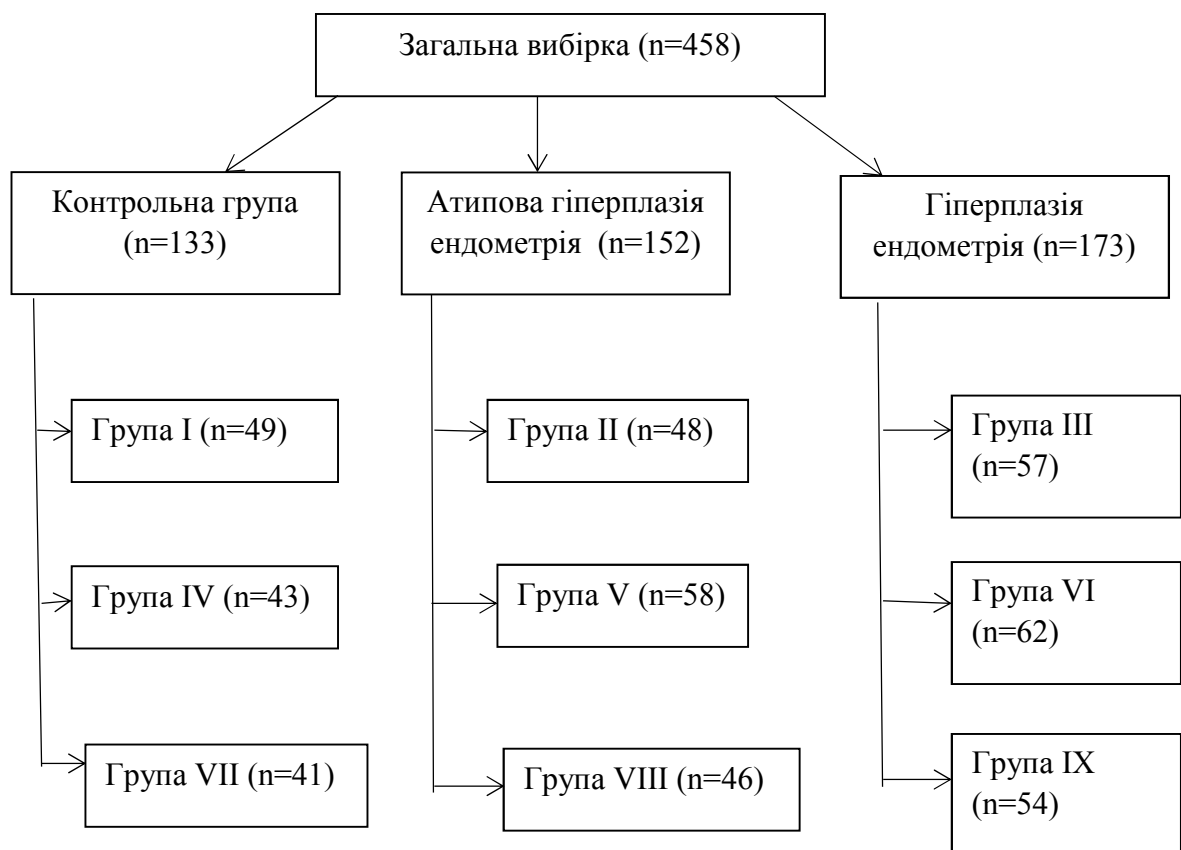


Рисунок 4.5 Розподіл пацієток за групами

Всі пацієнтки віднесені до зазначених груп були порівнянні за віком, соціальним статусом, паритетом, гінекологічною та соматичною захворюваністю.

В програмі обстеження були задіяні клініко-анамнестичні та інструментальні методи діагностики, лабораторного дослідження. Всім пацієнткам проводилось оперативне лікування (фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання порожнини матки) з наступним патоморфологічним дослідженням зішкрібів.

Описаний дизайн в дослідженні відповідає когортному обсерваційному проспективному, він являється оптимальним для розв'язання наукових завдань, поставлених перед нами.

#### 4.2. Клінічна характеристика пацієнток контрольної групи

При оцінці клініко-анамнестичних даних у хворих без ознак патологічних змін нами одержані наступні дані. В залежності від віку, у групах I, IV, VII реєструвалися різноманітні соматичні захворювання, серед яких переважали прояви метаболічного синдрому, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, захворювання щитоподібної залози, ХОЗЛ, хронічні гастрити, гастродуоденіти, функціональна диспепсія, варикозна хвороба нижніх кінцівок, поширений остеохондроз хребта, системний остеопороз. Рідше реєструвалися ревматологічні захворювання, жовчнокамінна хвороба, уролітіаз, хронічний коліт, дерматози та залізодефіцитна анемія. Випадків депресії, посттравматичного стресового розладу, астено-невротичного синдрому у пацієнток груп I, IV, VII виявлено не було.

Як видно з наведеної нижче таблиці 4.3, найбільша кількість випадків коморбідної патології була зареєстрованою серед жінок з фізіологічними

змінами ендометрія саме в постменопаузальному віці, але початок проявів починає виявлятися з перименопаузального періоду.

Таблиця 4.3

Частота виявлення коморбідної патології у жінок з фізіологічними змінами ендометрія в групах контролю (абс.ч., %)

Захворювання	I група (n=49)		IV група (n=43)		VII група (n=41)		
	абс. ч	%	абс. ч	%	абс. ч	%	
Гіпертонічна хвороба	1	2,04±2,02	3	6,98±3,89	12	29,27±7,11	
ІХС	0	0	1	2,32±2,30	2	4,87±3,36	
ЦД 2 типу	0	0	1	2,32±2,30	4	9,76±4,64	
Метаболічний синдром			2	4,65 ± 3,21	5	12,20±5,11	
Надлишкова вага	ІМТ 25,01-29,99 кг/м <sup>2</sup>	3	6,12±3,42	7	16,28±5,60	15	36,59±7,52
	ІМТ ≥ 30,00 кг/м <sup>2</sup>			1	2,32±2,30	3	7,32±4,07
Захворювання ЩЗ	1	2,04±2,02	1	2,32±2,30	6	14,63±5,52	
Захворювання ШКТ	2	4,08±2,83	7	16,28±5,63	14	34,15±7,41	
Варікозна хвороба	2	4,08±2,83	6	13,95±5,28	12	29,27±7,11	
Поширений остеохондроз хребта	3	6,12±3,42	9	20,93±6,20	15	36,6±7,5	
Інші	2	4,08±2,83	3	6,98±3,89	5	12,20±5,11	

Натомість у жінок пізнього репродуктивного віку кількість супутніх захворювань була мінімальною. Найчастіше реєструвалися патологія ССЗ (від (2,04±2,02)% до (34,14±7,41)%) та ШКТ (від (4,1±2,8)% до (34,1±7,4)%), дещо



рідше варикозна хвороба (від  $(4,08 \pm 2,83)\%$  до  $(29,27 \pm 7,11)\%$ ). Майже третина пацієнок перименопаузального віку мали ознаки поширеного остеохондрозу хребта. Остання нозоформа за даними літератури частіше зустрічається при гіпоестрогенних станах та порушеннях кальцієвого обміну [48,264,403].

Надлишкова маса тіла відзначалася у  $18,80 \pm 3,39\%$  жінок контрольної групи, переважно в осіб перименопаузального віку. Середній ІМТ склав у пацієнок I групи  $(24,83 \pm 1,13)$  кг/м<sup>2</sup>, у пацієнок IV групи -  $(27,28 \pm 1,77)$  кг/м<sup>2</sup>, а у хворих VII групи –  $(29,87 \pm 2,18)$  кг/м<sup>2</sup>. Таким чином, з віком у жінок відбувається зміна жировідкладення, що відповідає загальнопопуляційним даним.

Слід зазначити, що деякі автори трактують «метаболічний синдром» виключно як синонім надлишкової ваги тіла. Втім, коректне вживання терміну передбачає наявність й метаболічних порушень, а саме гіперглікемії або зниження толерантності до вуглеводів, дисліпідемії з переважанням гіпертригліцеридемії, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії. Таких пацієнок серед жінок з нормальним ендометрієм було не багато -  $4,65 \pm 3,21\%$  у жінок перименопаузального віку та  $12,20 \pm 5,11\%$  у жінок постменопаузального віку.

У таблиці 4.4 наведені результати оцінки ліпідограми та показників вуглеводного обміну в жінок різних клінічних груп з відсутністю гіперпластичних процесів ендометрія. Як видно з цих даних, в цілому показники у групах відповідають референтним значенням, однак з віком суттєво зростає їх дисперсія, що свідчить про неоднорідність групи за метаболічним профілем.

Відповідно, індекс атерогенності становив у жінок I групи  $(2,97 \pm 0,26)$  у.о., IV групи -  $(3,06 \pm 0,39)$  у.о., а у VII групі -  $(4,00 \pm 0,44)$  у.о.

Таблиця 4.4

Результати клініко-лабораторних тестів у жінок з фізіологічним станом  
ендометрія ( $M \pm m$ )

Показник	I група (n=49)	IV група (n=43)	VII група (n=41)
Глюкоза натще (ммоль/л)	$5,22 \pm 0,31$	$5,57 \pm 0,56$	$5,62 \pm 0,63$
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	$6,82 \pm 0,32$	$7,33 \pm 0,45$	$7,54 \pm 0,72$
НОМА-IR	$1,99 \pm 0,11$	$2,34 \pm 0,24$	$2,46 \pm 0,28$
Сечова кислота, мкмоль/л	$184,45 \pm 9,32$	$212,22 \pm 14,47$	$257,93 \pm 18,86$
Загальний холестерин (ммоль/л)	$4,45 \pm 0,33$	$4,67 \pm 0,47$	$4,65 \pm 0,69$
Тригліцериди (ммоль/л)	$1,30 \pm 0,06$	$1,38 \pm 0,13$	$1,44 \pm 0,24$
ЛПНЦ, ммоль/л	$1,94 \pm 0,09$	$2,01 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,38$
ЛПДНЦ, ммоль/л	$0,09 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$
ЛПВЦ, ммоль/л	$1,12 \pm 0,10$	$1,15 \pm 0,13$	$0,93 \pm 0,12$
Індекс атерогенності, у.о.	$2,97 \pm 0,26$	$3,06 \pm 0,39$	$4,00 \pm 0,44$

Наведена тенденція до зростання індексу не лише являє інтерес з точки зору збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин, але й має значення щодо збільшення ймовірності процесів активації перекісного окиснення ліпідів,

які в свою чергу можуть впливати на проліферацію ендометрія та на інші фізіологічні функції [177,242,247,296].

Значний інтерес являють результати оцінки спадкового анамнезу та факторів ризику, пов'язаних із стилем життя пацієнок. Як видно з наведеного рис 4.6 у пацієнок з фізіологічним станом ендометрія по висхідній лінії в окремих випадках визначалася спадкова обтяженість по таким захворюванням як міома матки, ендометріоз, фіброаденома молочної залози. Обтяженості за генітальним раком та РМЗ у групах контролю виявлено не було.

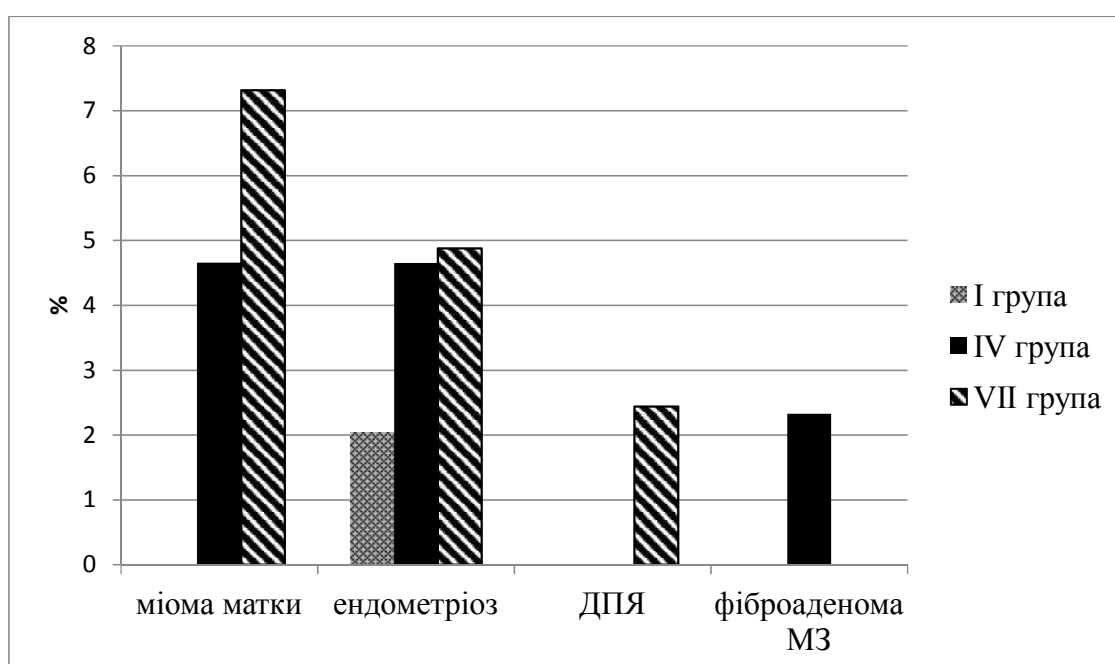


Рисунок 4.6 Дані спадкового анамнезу жінок з відсутністю патологічних змін ендометрія (%)

В однієї жінки, що знаходилась в постменопаузальному періоді, були вказівки на наявність у бабки, з материнського боку, доброякісної пухлини яєчника.

Здорового способу життя дотримувалися більшість з обстежених жінок контрольної групи, водночас серед них було 39 (29,32±3,95)% активних курців. Зловживали солодощами 55 (41,35±4,27)% жінок, недостатню фізичну активність (менше 8000 кроків на добу, відсутність регулярного помірного фізичного навантаження) мали 48 (36,09±4,16)% пацієнок.

При оцінці репродуктивного анамнезу пацієнок контрольної групи встановлено, що кількість абортів у них була невисокою – в середньому  $1,21 \pm 0,08$  аборти на момент включення у дослідження. Середня кількість народжених дітей у них була  $2,12 \pm 0,17$ . Водночас паритет у цих пацієнок складав  $4,29 \pm 0,18$  роки.

Щодо перенесених гінекологічних захворювань то їх кількість була невисокою, у 30 ( $22,56 \pm 3,6$ )% мали місце захворювання ШМ, які у 11 ( $8,27 \pm 2,39$ )% пацієнок потребували кріохірургічного або електрохірургічного втручання, у 3 ( $2,26 \pm 1,29$ )% хворих в анамнезі були кісти яєчників, які лікували консервативно.

Більшість пацієнок контрольної групи скарг на момент обстеження не вказували. Втім, у частини пацієнок, що знаходилися у пізньому репродуктивному періоді були присутні скарги на болі під час менструації у 6 ( $12,24 \pm 4,68$ )%, а у 5 ( $10,20 \pm 4,81$ )% – в період овуляції. У жінок більш старшого віку у 7 ( $8,33 \pm 3,02$ )% випадків були скарги на сухість у статевих органах, у 2 ( $2,38 \pm 1,66$ )% пацієнок відзначалося стресове нетримання сечі.

У небагатьох випадках первинної дисменореї типовий біль був різкий і періодичний, локалізувався в надлобковій ділянці і розвивався впродовж декількох годин після початку менструації, досягаючи максимуму при збільшенні інтенсивності менструальної кровотечі. При фізичному огляді та при клініко-інструментальних дослідженнях ніяких патологічних змін виявити не вдавалося.

При ультрасонографічних дослідженнях визначалися виключно вікові особливості ендометрія, які являються варіантом норми.

УЗД дослідження проводили у фазу ранньої проліферації (на 5-7 день менструального циклу) а також у фазу пізньої секреції (18-21 день циклу). У фазу ранньої проліферації ендометрій має відносно низьку ехогенність і однорідну ехоструктуру. Середня товщина ендометрія склала у жінок I групи  $5,62 \pm 0,34$  мм. Натомість, у фазу пізньої секреції товщина ендометрія склала  $11,89 \pm 1,12$  мм. Наведені значення відповідають референтним діапазнам. В подальшому при

створенні математичних прогностичних моделей та оцінці клінічного статусу хворих на різних етапах спостереження нами аналізувалися такі показники як довжина, ширина та товщина тіла матки, та середня товщина ендометрія (табл 4.5).

Таблиця 4.5

УЗД характеристики розмірів матки та ендометрія в I, IV, та VII групах  
( $M \pm m$ )

Групи	Довжина тіла матки (см)	Ширина тіла матки (см)	Товщина тіла матки (см)	Розміри ендометрія (мм)
I група (n=49)	$5,23 \pm 0,62$	$4,65 \pm 0,71$	$3,87 \pm 0,57$	$5,62 \pm 0,34$
IV група (n=43)	$5,64 \pm 0,93$	$5,03 \pm 0,29$	$4,32 \pm 0,63$	$5,31 \pm 0,37$
VII група (n=41)	$3,75 \pm 0,69^*$	$3,34 \pm 1,21^*$	$2,99 \pm 0,87^*$	$0,41 \pm 0,09^*$

Примітка\* відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ )

Загальна характеристика пацієток, що звертаються за допомогою лікаря із метою обстеження являється повноцінний огляд, який може передбачати певні рекомендації або зміни. Тому одним із головних для лікаря та його адекватної оцінки стану репродуктивної системи є УЗД, яке ми рекомендуємо проводити на 5-7 день менструального циклу. Такі дані представлені нами в таблиці 4.5. Для лікаря та пацієнта, в перспективі перебігу захворювань, являються характерними зміни, особливо з метою моніторингу стану геніталій в певній віковій категорії. При необхідності більш детального аналізу обстеження за допомогою УЗД, в цих випадках, а також за наявності проліферативних змін ендометрія дослідження додатково проводилось на 18-21 день менструального циклу, оскільки товщина слизової оболонки може відповідати дню менструального циклу, а в результаті

абсолютної або відносної гіпопрогестеронемії, на даному етапі, будуть зміни, що характеризують проліферацію.

Існує чіткий взаємозв'язок між товщиною ендометріальної тканини, яка досліджується при допомозі УЗД, та змінами ендометріальної тканини. Для лікаря, який моніторує стан пацієнта це досить перспективна процедура, яка придатна також для контролю динаміка лікувальної тактики [227,436]. Досить суттєвим являється дослідження при доплерографії кровоплину в судинах, що постачають кров в органи гениталій. Проте даному питанню присвячено досить мало робіт, оскільки зміни кровоплину відбуваються в зв'язку з менструальними циклом, а потім в зв'язку з патологічними процесами, що відбуваються.

#### 4.3. Клінічна характеристика пацієток з ГПЕ

У пацієток III, VI та IX груп значно частіше реєструвалися різноманітні соматичні захворювання (табл 4.6). При порівнянні з контролем встановлено, що сумарна частота виявлення екстрагенітальної патології перевищувала контрольні значення у 3,2 разу, що відповідає індексу Чарльсона  $1,22 \pm 0,11$ .

Слід зазначити, що незважаючи на високу частоту коморбідної патології у жінок з ГПЕ, у переважній більшості випадків йшлося про початкові стадії захворювання, без виражених функціональних порушень. Водночас, звертає на себе увагу значно більша частота виявлення патології залоз внутрішньої секреції (ЦД, патологія ЩЗ) та ССС.

Надлишкова маса тіла відзначалася у  $(16,76 \pm 2,84)\%$  жінок з ГПЕ, при цьому середній ІМТ склав у пацієток III групи  $(29,53 \pm 1,33)$  кг/м<sup>2</sup>, у пацієток VI групи -  $(30,72 \pm 1,38)$  кг/м<sup>2</sup>, а у хворих IX групи –  $(30,92 \pm 1,67)$  кг/м<sup>2</sup>. Відповідно, частота аліментарно-конституційного ожиріння у жінок була  $(1,75 \pm 1,74)\%$  у III групі,  $(3,23 \pm 2,24)\%$  - у VI групі та  $(9,26 \pm 3,94)\%$  - у IX групі. Ознаки метаболічного синдрому (надлишкова вага тіла, гіперглікемія, гіперліпідемія) були у 20  $(11,56 \pm 2,43)\%$  хворих.

Таблиця 4.6

Частота виявлення коморбідної патології у жінок з ГПЕ (абс.ч., %)

Захворювання		ІІІ група (n=57)		VІ група (n=62)		VІХ група (n=54)	
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
1		2	3	4	5	6	7
Гіпертонічна хвороба		4	7,02±3,38	11	17,74±4,85	12	22,22±5,66
ІХС		2	3,51±2,44	5	8,06±3,46	7	12,96±4,57
ЦД 2 типу		1	1,75±1,74	4	6,45±3,12	6	11,11±4,28
Надлишкова маса тіла	ІМТ 25,01-29,99 кг/м <sup>2</sup>	2	3,51±2,44	8	12,90±4,26	11	20,37±5,48
	ІМТ≥30,00 кг/м <sup>2</sup>	1	1,75±1,74	2	3,23±2,24	5	9,26±3,94
Захворювання ЩЗ		1	1,75±1,74	3	4,84±2,73	7	12,96±4,57
Захворювання ШКТ		3	5,26±2,96	7	11,29±4,02	13	24,07±5,82
Варікозна хвороба		3	5,26±2,96	6	9,68±3,75	9	16,67±5,07
Поширений остеохондроз хребта		4	7,02±3,38	8	12,90±4,26	13	24,07±5,82
Інші		3	5,26±2,96	9	14,52±4,47	14	25,93±5,96

У таблиці 4.7 наведені результати клініко-лабораторних тестів у жінок з ГПЕ. Відзначається виразна тенденція до поглиблення метаболічних порушень порівняно з контролем, які реєструються вже починаючи з пізнього репродуктивного віку.

Таблиця 4.7

## Результати клініко-лабораторних тестів у жінок з ГПЕ (M±m)

Показник	III група (n=57)	VI група (n=62)	IX група (n=54)
Глюкоза натще (ммоль/л)	5,48 ± 0,44	5,81 ± 0,46	5,79 ± 0,55
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	6,91 ± 0,29	7,27 ± 0,36	7,57 ± 0,54
НОМА-IR	2,13 ± 0,10	2,55 ± 0,17	2,68 ± 0,15
Сечова кислота, мкмоль/л	185,30 ± 8,68	222,35 ± 13,69	239,54 ± 15,34
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,27 ± 0,26	4,72 ± 0,23	4,79 ± 0,25
Тригліцериди (ммоль/л)	1,22 ± 0,05	1,33 ± 0,09	1,40 ± 0,11
ЛПНЩ, ммоль/л	1,88 ± 0,09	2,13 ± 0,09	2,36 ± 0,13
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,11 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01
ЛПВЩ, ммоль/л	1,06 ± 0,08	1,11 ± 0,09	0,89 ± 0,08
Індекс атерогенності, у.о.	2,93 ± 0,22	3,25 ± 0,19	4,38 ± 0,21

Ступінь інсулінорезистентності збільшувалася з віком й тісно корелювала з масою тіла пацієток ( $r=0,84$ ). Більш виражена інтенсивність атерогенезу та тенденція до збільшення частоти випадків МС може свідчити про системні зміни в організмі за типом дизрегуляції. Відповідно до принципів подвійної функціональної посилки і його порушення в умовах патології, а також принципу перемінливої активності функціонуючих структур і його порушення, можна очікувати що патологічні зміни можуть відбуватися не лише не рівні обміну



ліпідів та вуглеводів, але й на нейроімуннологічному рівні та на рівні контролю клітинної проліферації [419,329,350].

На відміну від контрольної групи у 44 (25,43±3,31)% пацієток з ГПЕ був досвід роботи на шкідливих виробництвах, переважно з мастильно-паливними речовинами, у типографсько-друкарській сфері та з антисептиками та дезінфектантами ( $\chi^2=39,5$   $df=1$   $p<0,001$ ). Хронічний стрес на роботі або у приватному житті відзначали 31 (17,92±2,92)% жінки.

Щодо спадкового анамнезу, то він був обтяжений у кожній четвертій пацієтки з ГПЕ (рис 4.7). Спадкові ризики були встановлені для ГПЕ, міоми матки, ендометріозу, ДПЯ, раку яєчника, раку тіла матки, раку шийки матки, РМЗ та фіброаденоми молочної залози. Крім того в одній з пацієток в анамнезі були вказівки на перенесений рак шлунку у бабусі з батькового боку.

Водночас в одній з жінок постменопаузального віку були вказівки на наявність у бабки з материнського боку доброякісної пухлини яєчника.

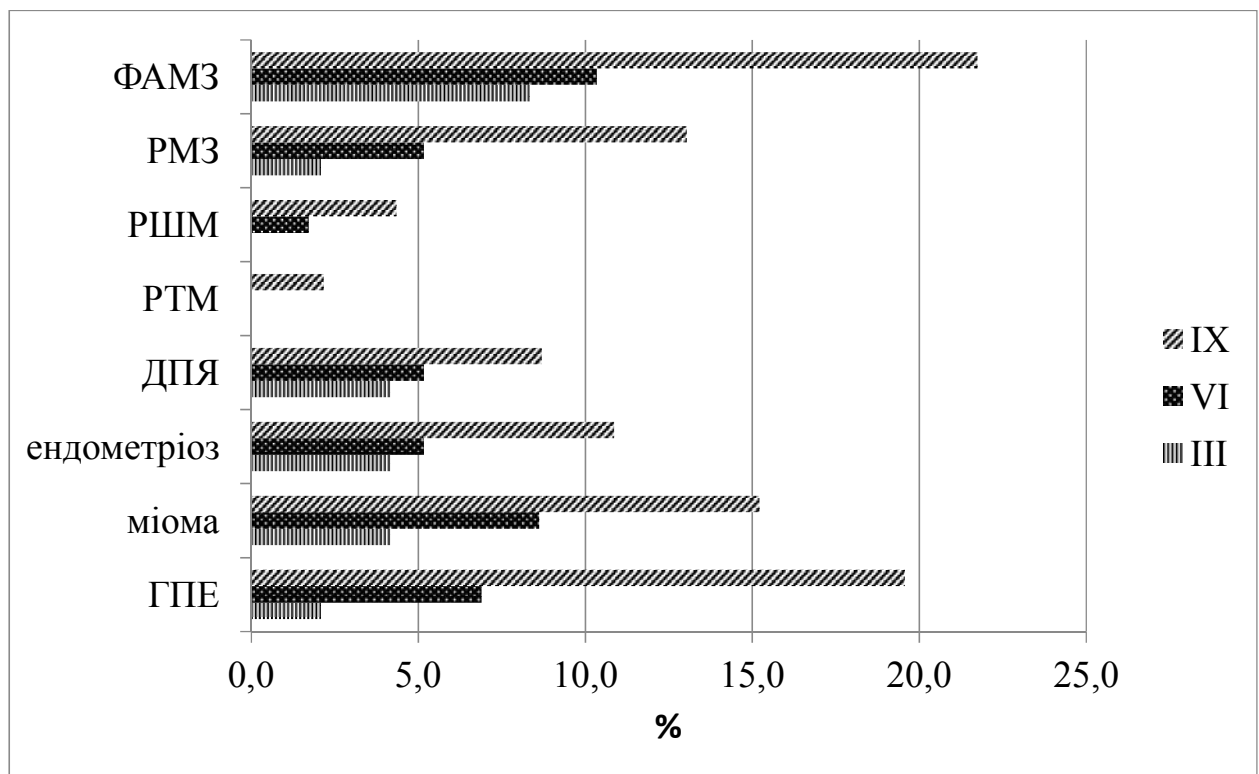


Рисунок 4.7 Дані спадкового анамнезу жінок з відсутністю патологічних змін ендометрія (%)

Здорового способу життя дотримувалися 79 (45,66±3,79)% жінок з ГПЕ. Курили 48 (27,75±3,40)% жінок. Зловживали солодощами 60 (34,68±3,62)% жінок, недостатньо активними фізично були 63 (36,42±3,66)% пацієнток.

При оцінці репродуктивного анамнезу пацієнток з ГПЕ встановлено, що кількість абортів була в середньому 1,92±0,08. Середня кількість народжених дітей у них була 1,67±0,17 при паритеті 2,16±0,18 роки.

У значної кількості пацієнток з ГПЕ відзначалася синтропія з іншими гінекологічними захворюваннями. Патологія шийки матки діагностовано у 44 (25,43±3,31)% пацієнток. Міома матки визначена у 21 (12,14±2,48)% пацієнток, ДПЯ - у 11 (6,36±1,86)%. Запальні захворювання органів малого тазу були у 38 (21,97±3,15)% хворих. Патологія молочних залоз у вигляді мастопатії відзначалася у 98 (56,65±3,78)% пацієнток. Первинна неплідність відзначалася у 9 (5,20±1,69)% жінок, вторинна – у 34 (19,65±3,02)%. Таким чином, за частотою сиропної гінекологічної патології пацієнти з ГПЕ значно перевищували контрольні значення ( $p < 0,05$ ).

У значної частини хворих з ГПЕ відзначалися порушення оваріально-менструального циклу у вигляді дисменореї (34,10±3,60)%, гіперменореї (82,08±3,60)%, поліменореї (36,42±3,66)%, менометрорагій (36,99±3,58)% та метрорагій (20,81±3,09)%. Маткові кровотечі виникали ще у (10,98±2,38)% пацієнток.

У більшості пацієнток були скарги на болі внизу живота (92,49±2,00)%, рясні (98,84±0,81)% та болісні (35,84±3,65)% місячні, наявність кров'янистих виділень із статевих шляхів поза місячними (40,46±3,73)%. Прояви диспареунії були у 18 (10,40±2,32)% хворих.

Лише у 22 (12,72±2,53)% відзначалися психовегетативні прояви (головний біль, відчуття задухи, пітливість, серцебиття, емоційна нестійкість), ще 37 (21,39±3,12)% скаржилися на зниження переносимості фізичного навантаження.

Стресове нетримання сечі відзначалося у 19 (10,98±2,38)% хворих.

При гінекологічному огляді у більшості хворих патологічних змін не було виявлено. У 11 (6,36±1,86)% пацієнток відзначалися ознаки генітального

пролапсу у вигляді опущення стінок піхви. У 21 (12,14±2,48)% хворої при бімануальному обстеженні виявлені міоматозні вузли, у 38 (21,97±3,15)% – збільшені придатки матки.

В основній масі обстежених, у жінок з гіперпластичними змінами ендометрія рішення про лікувальну тактику приймає лікар на основі додаткових методів обстеження, в основному це патогістологічні результати та дані екстрагенітального захворювання. На протязі тривалого періоду основним підходом для лікування ГПП у жінок існувала тактика сформульована ще Halban: «Не рак, але краще видалити», тому для жінок, особливо молодшої когорти та жінок перименопаузального віку, існує тенденція на сьогоднішній момент як можна краще зберегти власні здібності здоров'я. Для нас являється перспективним, для вирішення даної проблеми, введення імуногістохімічних та молекулярно-генетичних методів обстеження.

При ультрасонографічних дослідженнях визначалося потовщення ендометрія як у проліферативну, так й у секреторну фазу. Враховувати слід той факт, що жінки приходять на прийом до лікаря та УЗД робиться в любий день менструального циклу, але для нас перспективним являється дослідження на 5-7 день, або 18-21 день менструального циклу, для визначення перспективи та перебігу захворювання. В відсутності клінічних проявів, але при наявності відмінностей в розмірах ендометрія більше 5,0 мм на 5-6 ДМЦ та більше 16 мм на 18-20 ДМЦ додаткові методи обстеження проводили у даних пацієнток. В даній роботі ми наводимо дані на 5-7 день.

З наведеної таблиці видно, що товщина ендометрія у пацієнток з ГПЕ порівняно з контролем відповідних клінічних груп, зокрема у постменопаузі цей показник дорівнював у IX групі (0,65±0,07) мм, а у VII групі – лише (0,41±0,09) мм ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 4.8

УЗД характеристики розмірів матки та ендометрія в III, VI та IX групах  
(M±m)

Групи	Довжина тіла матки (см)	Ширина тіла матки (см)	Товщина тіла матки (см)	Розміри ендометрія (мм)
III група (n=57)	5,47±0,34	4,79±0,63	4,01±1,23	7,34±1,47
VI група (n=62)	5,97±0,36	5,79±0,52	5,37±1,34	7,87±1,51
IX група (n=54)	3,65±0,29*	3,41±0,32*	3,05±0,30*	0,65±0,07*

Примітка\* відмінності між групами є статистично значущими (p<0,05)

Враховуючи дані показники, стає ясным, що проліферативні процеси ендометрія мають своє відображення при УЗД (діагностична точність згідно нашим даним становить (79,34±3,08)%, що є для лікаря достатньо інформативним в перспективі визначення проблемних змін в ендометріальній тканині, та призначенню певних терапевтичних заходів, особливо після хірургічної корекції стану слизової оболонки тіла матки. Проте існує стан ендометріальної тканини, коли діагностувати, зробити висновки про зміни слизової оболонки завдяки УЗД не є можливим. Для даного методу застосовуються додаткові методи та маркери діагностичних критеріїв.

Для лікарів-науковців та представників практичної медицини завжди існує питання про можливість інвазії проліферативного процесу в міометрій, який в більшості своїй лікарі УЗД описують при дослідженні досить стисло. Проте самим інформативним методом діагностики являється магнітно-резонансна томографія (рис 4.8), особливо при використанні контрастування гадоліній-місткими препаратами, що нами було проведено у 24 (7,38±2,08)% пацієнтів. Діагностична цінність при цьому збільшується до (85,41±1,96)%.

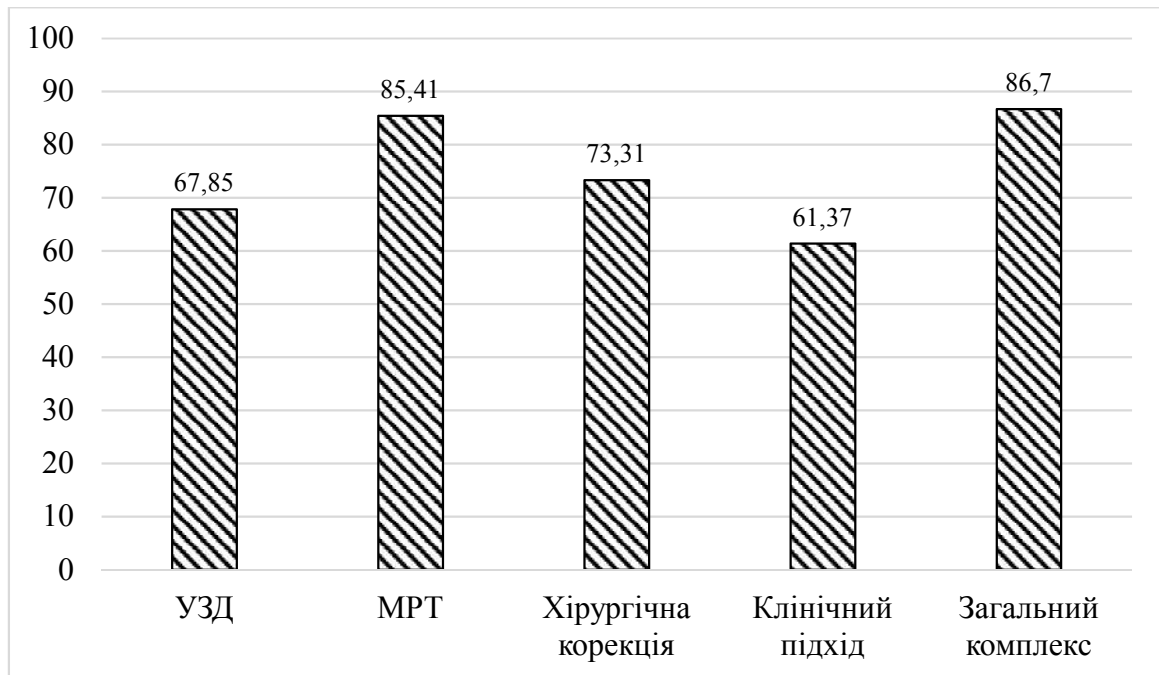


Рисунок 4.8 Діагностична цінність використання клініко-лабораторних методів при виявленні патології у пацієток з ГПЕ в III, VI, IX групах (%).

Слід зазначити, що на сьогодні сучасні клінічні керівництва FIGO, ABOG, ESG не рекомендують рутинне МРТ-дослідження у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія. Втім, в окремих випадках, особливо, за наявності синтропних захворювань органів малого тазу таке дослідження може бути доцільним.

В даній роботі проводився аналіз стану ендометрія у жінок постменопаузального періоду, у яких в  $(61,37 \pm 2,70)\%$  були кров'яністі виділення із статевих шляхів, і в подальшому проводилось обстеження, а в  $(38,63 \pm 2,70)\%$  за відсутності абнормальної маткової кровотечі показанням для подальшого дослідження були дані УЗД, за допомогою якого власне й була запідозрена патологія ендометрія.

#### 4.4. Клінічна характеристика пацієток з АГЕ

У пацієток II, V та VII груп також часто реєструвалися супутні екстрагенітальні захворювання (табл 4.9). При цьому значення індексу

Чарльсона у хворих з АГЕ було в середньому  $1,53 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ), тобто виявлена супутня патологія, як правило, була більш серйозною.

Найчастіше реєструвалися захворювання серцево-судинної системи, органів ШКТ та патологія ендокринної системи. Простежувалася чітка залежність частоти екстрагенітальної патології від віку – переважна кількість зареєстрованих випадків захворювань належала жінкам периферичного та зростанням в постменопаузальному віці.

Таблиця 4.9

Частота виявлення коморбідної патології у жінок з АГЕ (абс. ч., %)

Захворювання		II група (n=48)		V група (n=58)		VIII група (n=46)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
1		2	3	4	5	6	7
Гіпертонічна хвороба		1	$2,08 \pm 2,06$	4	$6,90 \pm 3,33$	11	$23,91 \pm 6,29$
ІХС				2	$3,45 \pm 2,40$	8	$17,39 \pm 5,59$
ЦД 2 типу				1	$1,72 \pm 1,71$	7	$15,22 \pm 5,30$
Надлишкова маса тіла	ІМТ 25,01-29,99 кг/м <sup>2</sup>	3	$6,25 \pm 3,49$	7	$12,07 \pm 4,28$	19	$41,30 \pm 7,26$
	ІМТ $\geq 30,00$ кг/м <sup>2</sup>	1	$2,08 \pm 2,06$	5	$8,62 \pm 3,69$	14	$30,43 \pm 6,78$
Захворювання ЩЗ		2	$4,17 \pm 2,88$	6	$10,34 \pm 4,00$	12	$26,09 \pm 6,47$

Кінець табл 4.9

1	2	3	4	5	6	7
Захворювання ШКТ	6	12,50±4,7 7	11	18,97±5,1 5	23	50,00±7,37
Варікозна хвороба	4	8,33±3,99	9	15,52±4,7 5	16	34,78±7,02
Поширений остеохондроз хребта	3	6,25±3,49	5	8,62±3,69	13	28,26±6,64
Інші	3	6,25±3,49	8	13,79±4,5 3	22	47,83±7,37

Як видно з наведеної таблиці у пацієток з АГЕ частота коморбідної екстрагенітальної патології практично не відрізняється ( $p>0,05$ ) від рівнів встановлених для хворих з ГПЕ, але значно перевищує рівні контролю ( $p<0,01$ ).

Надлишкова маса тіла відзначалася у (32,23±3,79)% жінок з АГЕ, при цьому середній ІМТ склав у пацієток II групи (28,62±1,21) кг/м<sup>2</sup>, у пацієток V групи - (29,89±1,38) кг/м<sup>2</sup>, а у хворих VIII групи – (30,67±1,33) кг/м<sup>2</sup>. Відповідно, частота аліментарно-конституційного ожиріння у жінок була (2,08±2,06)% у II групі (8,62±3,69)% - у V групі та (30,43±6,78)% - у VIII групі ( $p<0,05$ ). У пацієток переважали ознаки вісцерального (андроїдного) типу ожиріння. Ознаки метаболічного синдрому були у 18 (11,8±2,6)%.

Слід зазначити, що за частотою МС та метаболічним профілем (табл 4.10) пацієтки з ГПЕ та АГЕ практично не відрізнялися. Водночас, у порівнянні з контролем за зазначеними показниками спостерігалися статистично значущі відмінності ( $p>0,05$ ).

Обтяжений професійний анамнез мали 32 (21,05±3,10)% пацієтки з АГЕ. На хронічний стрес скаржилися 34 (22,36±3,38)% жінки. Ці пропорції є подібними до тих, що були визначені для хворих з ГПЕ ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.10

Результати клініко-лабораторних тестів у жінок з АГЕ (M±m)

Показник	II група (n=48)	V група (n=58)	VIII група (n=46)
Глюкоза натще (ммоль/л)	5,55 ± 0,53	5,86 ± 0,48	5,90 ± 0,61
Постпрандіальна глюкоза (ммоль/л)	7,05 ± 0,33	7,34 ± 0,38	7,69 ± 0,49
НОМА-IR	2,24 ± 0,11	2,59 ± 0,19	2,73 ± 0,17
Сечова кислота, мкмоль/л	183,68 ± 9,23	245,21 ± 15,28	247,12 ± 17,12
Загальний холестерин (ммоль/л)	4,38 ± 0,52	4,94 ± 0,67	4,93 ± 0,78
Тригліцериди (ммоль/л)	1,34 ± 0,07	1,38 ± 0,11	1,42 ± 0,13
ЛПНЩ, ммоль/л	1,90 ± 0,11	2,22 ± 0,11	2,39 ± 0,15
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,02
ЛПВЩ, ммоль/л	1,01 ± 0,11	1,19 ± 0,11	0,97 ± 0,13
Індекс атерогенності, у.о.	3,34 ± 0,41	3,15 ± 0,39	4,08 ± 0,44

Спадковий анамнез був обтяжений у 50 (32,89±3,81)% пацієнток. Найчастіше у родичок по висхідній лінії відзначалися ГПЕ та міома матки. Деяко рідше реєструвалася спадкова обтяженість по ендометріозу, ДПЯ, генітального раку (рис 4.9).



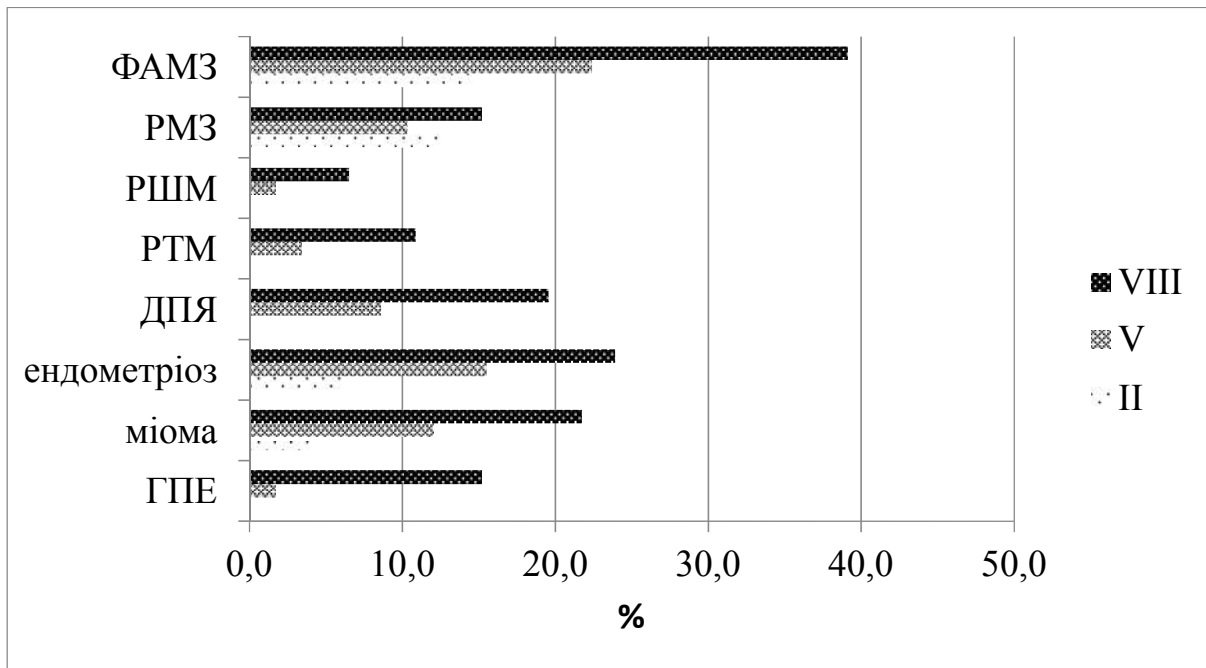


Рисунок 4.9 Дані спадкового анамнезу жінок з АГЕ (%)

Серед жінок з АГЕ шкідливі звички мали 53 ( $34,87 \pm 3,87$ )% особи. Малорухомий спосіб життя практикували 61 ( $40,13 \pm 3,98$ )% жінка. Таким чином, рівень самозберігаючої поведінки у пацієнок з ГПЕ та АГЕ був подібним ( $p > 0,05$ ).

Середня кількість абортів у пацієнок з АГЕ –  $1,98 \pm 0,22$ . Середня кількість народжених дітей у них була  $2,08 \pm 0,18$  при паритеті ( $2,78 \pm 0,21$ ) роки. Ці значення практично не відрізняються від таких, що були отримані у пацієнок з ГПЕ ( $p > 0,05$ ).

Багато пацієнок з АГЕ мали синтропні гінекологічні захворювання. Патологія шийки матки діагностовано у 44 ( $28,95 \pm 3,68$ )% пацієнок. Міома матки визначена у 20 ( $13,16 \pm 2,74$ )% пацієнок, ДПЯ - у 12 ( $7,89 \pm 2,19$ )%. Запальні захворювання органів малого тазу були у 35 ( $23,03 \pm 3,41$ )% хворих. Патологія молочних залоз у вигляді мастопатії відзначалася у 98 ( $64,47 \pm 3,88$ )% пацієнок. Первинна неплідність відзначалася у 11 ( $7,23 \pm 2,10$ )% жінок, вторинна – у 30 ( $19,74 \pm 3,23$ )%. Таким чином за структурою супутньої патології хворі з ГПЕ та АГЕ були подібні ( $p > 0,05$ ).

У значної частини хворих з ГПЕ відзначалися порушення оваріально-менструального циклу у вигляді дисменореї ( $36,18 \pm 3,90$ )%, гіперменореї ( $92,76 \pm 2,10$ )%, поліменореї ( $40,13 \pm 3,98$ )%, менометрорагій ( $38,82 \pm 3,95$ )% та метрорагій ( $21,71 \pm 3,34$ )%. Ациклічні кровотечі виникали ще у ( $12,50 \pm 2,68$ )% пацієнок. Як видно з наведених даних семіотика ГПЕ та АГЕ є подібною ( $p > 0,05$ ), що висуває додаткові вимоги до точності параклінічних методів діагностики.

У більшості пацієнок були скарги на болі внизу живота ( $92,76 \pm 2,10$ )%, рясні ( $98,68 \pm 0,93$ )% та болісні ( $35,53 \pm 3,88$ )% місячні, наявність кров'янистих виділень із статевих шляхів поза місячними ( $40,13 \pm 3,98$ )%. Прояви диспареунії були у 16 ( $10,53 \pm 2,49$ )% хворих. У 19 ( $12,50 \pm 2,68$ )% пацієнок відзначалися психовегетативні прояви, 35 ( $23,03 \pm 3,41$ )% скаржилися на зниження переносимості фізичного навантаження.

Стресове нетримання сечі відзначалося у 16 ( $10,53 \pm 2,49$ )% хворих.

При гінекологічному огляді у 90 ( $59,21 \pm 3,98$ )% хворих патологічних змін не було виявлено. У жінок постменопаузального віку визначалися вікові зміни слизової, у 10 ( $6,58 \pm 2,01$ )% пацієнок відзначалися ознаки генітального пролапсу. Міоматозні вузли виявлені у 21 ( $13,82 \pm 2,80$ )% хворої при бімануальному обстеженні виявлені міоматозні вузли, у 38 ( $25,00 \pm 3,51$ )% – збільшені придатки матки.

При УЗД визначалося потовщення ендометрія в усі фази циклу, яке статистично значущо відрізнялося від відповідних даних групи контролю. Водночас при порівнянні з даними одержаними у пацієнок з ГПЕ статистично значущих відмінностей не було.

При атипових змінах ендометріальної тканини, деякі дослідники вказують на певні зміни, що характеризують стан слизової оболонки при даному патологічному стані, проте нами даних змін не було виявлено, ультразвукова картина не відрізнялась від такої при гіперпластичних станах.

Таблиця 4.11

УЗД характеристики розмірів матки та ендометрія в II, V та VII групах  
( $M \pm m$ )

Групи	Довжина тіла матки (см)	Ширина тіла матки (см)	Товщина тіла матки (см)	Розміри ендометрія (мм)
II група (n=48)	5,49±0,54	4,89±0,52	4,31±0,51	7,85±0,67
V група (n=58)	5,98±0,57	5,63±0,54	5,05±0,47	7,99±0,71
VII група (n=46)	3,73±0,41*	3,02±0,33*	3,23±0,34*	0,63±0,08*

Примітка \* відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ )

Для лікаря, що веде гінекологічний нагляд за пацієнткою, досить актуальним являється врахування періоду постменопаузального віку, в тому числі перші 1-5 років постменопаузального періоду, 5-10 років та більше, на що слід звертати увагу при оцінці УЗД гінекологічних результатів, оскільки розміри будуть оцінюватися із похибкою на постменопаузальний вік жінки. Досить часто в цей період ми використовували магнітно-резонансне дослідження, оскільки для пацієнтки і для лікаря суттєвою проблемою є рішення про проведення хірургічної корекції, якщо існують лише суперечливі дані УЗД, оскільки, і по нашим результатам, у даної когорти жінок набуває місце наявність екстрагенітальної патології, внаслідок чого визначити покази та протипокази для проведення хірургічної корекції може бути досить проблематичним. Для додаткового аналізу нами проведено додаткове обстеження пацієнток, що представлено на рис 4.10.

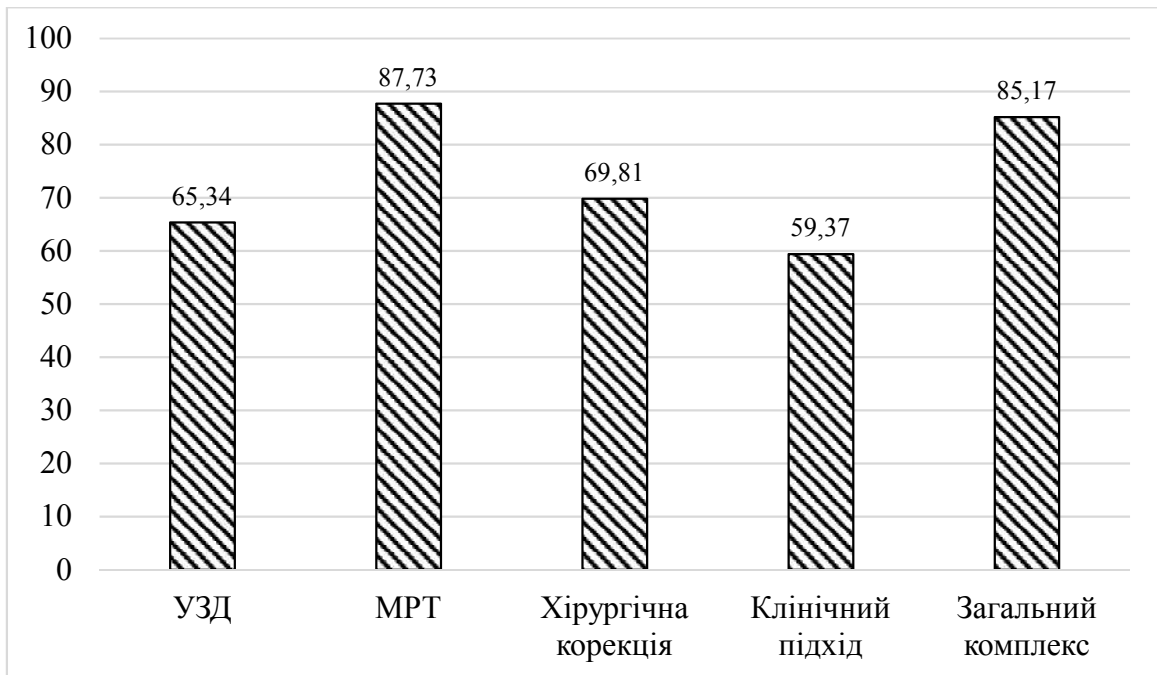


Рисунок 4.10 Діагностична цінність використання клініко-лабораторних методів для виявлення у пацієток АГЕ в II, V, VIII групах (%).

При порівнянні даних з рис. 4.10 діагностична цінність методів обстеження є близькою, як у пацієток з ГПЕ, так і у пацієток з АГЕ (табл. 4.12), що спонукало нас на виявлення та додатковий пошук, аналіз імуногістохімічних, молекулярно-генетичних методів обстеження, для отримання додаткових параметрів для інтерпретації патологічного стану ендометрія.

Магнітно-резонансне томографічне дослідження нами було використано в 25 пацієток з метою уточнення діагнозу. Як правило до використання цього діагностичного тесту вдавалися при наявності розбіжностей по УЗД, а також наявності різниці між даними гінекологічного огляду та даними УЗД. Специфічність МРТ, у наших дослідженнях склала 75,00%, чутливість – 90,48%, що відповідає точності 88,00%. Для порівняння чутливість УЗД склала 79,23%, специфічність 72,41%, що відповідає точності 76,50%. Дані результати підтверджують, що МРТ володіє більш вираженими діагностичними можливостями та в різних складних діагностичних ситуаціях для уточнення діагнозу слід використовувати саме цей метод діагностики.

Таблиця 4.12

Операційні характеристики неінвазивних методів діагностики  
гіперпластичних процесів ендометрія (%)

Показники \ Методи	УЗД	МРТ
Чутливість	79,23%	90,48%
Специфічність	72,41%	75,00%
ПЦПР	81,10%	95,00
ПЦНР	70,00%	60,00%
ВП(+)	2,82	3,60
ВП(-)	0,29	0,13
Діагностична цінність	76,50%	88,00%
Коефіцієнт Юдена (J)	0,52	0,66

Як видно з наведених даних, у групах з ГПЕ та АГЕ набагато частіше зустрічалися коморбідні соматичні та синтропні гінекологічні захворювання, аніж у жінок з фізіологічними змінами ендометрія. Виникнення коморбідної патології було вік залежним. Більшість симптомів виявлених у пацієнок при первинному контакті на початку дослідження є недостатньо патогномонічними, що збігається з даними літератури. На відміну від попередніх досліджень, кількість випадків ЗОМТ у нашій вибірці є невисокою, що може пояснюватися відсутністю хворих з маніфестованим хронічним ендометритом. З іншого боку, значна частота синтропії з ендокринними та метаболічними захворюваннями у жінок з ГПЕ свідчить про системний характер патології та необхідність пошуку високоінформативних маркерів прогнозу у цієї когорти пацієнок [89,336,364].

Наприкінці 80-х років минулого сторіччя нашими співвітчизниками була сформульована концепція щодо провідної ролі нейрообмінно-ендокринних порушень у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Як відомо ці порушення розвиваються з віком і їх частота є максимальною. Існує чимало

доказів про дизрегуляційні зміни у перименопаузі що супроводжуються модуляцією апоптозних механізмів [136,163,338]. На фоні пригнічення активності апоптозу ймовірність виникнення гіперпластичних процесів збільшується. Ця точка зору збігається із концепцією дизрегуляційної патології. На подальших етапах дослідження проведена оцінка ролі нейроендокринних впливів на функціональний стан ендометрія у жінок різного віку в залежності від стану функціональних резервів організму та визначенні біомаркерів прогнозу проліферативних змін ендометрія [21,23,322,393].

Ультразвукове дослідження, особливо його трансвагінальні методи, являються провідним заходом у діагностиці проліферативних порушень ендометріальної тканини, за рахунок забезпечення високої інформативності, неінвазивності та можливості нагляду за змінами ендометрія на протязі всього циклу [258,318,363]. Проте даному методу обстеження теж притаманний певний суб'єктивізм в роботі, що обумовлено професіональними здібностями лікаря ультразвукової діагностики, технічними властивостями та можливостями апаратури, що може бути обумовлено не обґрунтованими внутрішньоматковими втручаннями, тому для нас являється перспективним, в певних випадках, використання магнітно-резонансного дослідження [264,366,387].

На сьогоднішній день остаточно не відомо, коли ГПП ендометрія здатні малігнізуватися, з урахуванням того, що онкологічні проблеми мають тенденцію до зростання захворюваності та помолодшання віку маніфестації. Тенденція до виконання гістеректомії залишається перспективною для лікувальної тактики, але питання «якості життя» в даної когорти пацієнток, залишається відкритим і для лікарів, що ведуть пацієнток з даними патологічними змінами [153,321,383,417].

Викладені у розділі результати представлені в наступних публікаціях:

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, та ін. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.
2. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):449-59.
3. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с.
4. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol*. 2020;5(55):48-2.

## РОЗДІЛ 5

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ МАРКЕРИ ЗМІН В ЕНДОМЕТРІАЛЬНІЙ ТКАНИНІ

Подальший науковий пошук був пов'язаний з оцінкою активності процесів апоптозу та проліферації в ендометріальній тканині. Налаштована взаємодія між гормонами яєчників і численними типами клітин, включаючи плюрипотентні та імунні клітини, регулює черговість функцій та стан клітин ендометрія [83,91,163,388].

Ядерні рецептори (ЯР) стероїдних гормонів - це фактори транскрипції, які беруть участь у різних клітинних подіях. Класична активність ЯР стероїдного гормону відбувається шляхом зв'язування ліганду стероїдного гормону з його спорідненими рецепторами, які часто утримуються в цитоплазмі в неактивній конформації з білками теплового шоку. Після зв'язування гормону рецептор зазнає конформаційних змін, що призводить до дисоціації білкової асоціації, транслокації до ядра, димеризації, асоціації з різними корегуляторами та зв'язування з певними послідовностями елементів ДНК, що називаються елементами гормональної відповіді. У деяких випадках ЯР можуть вже знаходитися в ядрі до зв'язування з гормонами. Незалежно від того, зв'язаний з ДНК комплекс може регулювати транскрипцію генів [110,124,263,275]. В даний час зрозуміло, що стероїдні гормони можуть також активувати шляхи передачі сигналу та фізіологічні зміни, незалежно від їх дії в ядрі, за допомогою негеномних механізмів [124,178,243,297]. Оскільки це обходить процес транскрипції генів, негеномна сигналізація, як правило, відбувається в більш швидкі часові рамки і тому називається швидкою або позаядерною сигналізацією. Швидке передавання сигналів часто передбачає проникнення ЯР до плазматичної мембрани, де вони можуть активувати кіназні шляхи прямо чи опосередковано [212,328,337,377]. Важливо, що негеномна сигналізація може також регулювати геномні шляхи і навпаки. Отже, остаточний клітинний ефект



стероїдів на проліферацію часто є результатом зближення як геномних, так й негеномних ефектів.

Під час проліферативної фази, коли рівень естрогенів високий, тканина швидко відновлюється від пошкоджень, викликаних місячними, пригнічується вроджений імунітет, а молекули факторів росту призводять до проліферативної активності. Після овуляції та протягом тривалості секреторної фази гормони гіпофіза та прогестерон яєчників трансформують модифікований естрогенами функціональний шар шляхом широкої диференціації в бік децидуалізації [275,374,393,442]. Будь які зрушення у гармонійній системі регуляції клітинного циклу призводять до суттєвих наслідків, які в залежності від ступеня реалізації компенсаторних механізмів можуть як швидко стабілізуватися на донозологічному рівні, так й вести до сталих патологічних змін [83,110,275,316].

### 5.1. Експресія протеїну p53 в ендометріальній тканині

Імуногістохімічне визначення експресії білку p53 зарекомендувало себе як достатньо точний інструмент оцінки фенотипових змін, які відображають статус мутації гена TP53 у пухлинній тканині. Цей маркер є вельми корисним для діагностики на ранніх стадіях карцином ендометрія [126,174,295]. Насьогодні більшість авторів виділяє чотири основні імуногістохімічні патерни експресії p53 у ендометрії. Це нормальний (дикий) тип, повна відсутність експресії, надмірна експресія та ізольована цитоплазматична експресія. Останні три варіанти виникають при мутації TP53 та за своєю суттю є аномальними [117,338,339]. Наводимо у таблиці 5.1 результати досліджень оцінки експресії білку p53 у стромі та епітелії залоз ендометрія жінок різних клінічних груп.

Найменш вираженою експресія p53 як в епітелії залоз, так й у стромі була у жінок з фізіологічним станом ендометрія, в деяких випадках нами не було виявлено даного протеїну. При цьому спостерігалася статистично незначуща тенденція до зростання експресії з 2,04% (відповідає H-score  $2,00 \pm 0,02$ ) у жінок пізнього репродуктивного віку (I група) до 2,44% ( $2,00 \pm 0,03$ ) у жінок

постменопаузального віку (VII група) нами не було виявлено білку. Натомість, у пацієток з ГПЕ діапазон значень експресії p53 в епітелії залоз лежав у межах -  $7,00 \pm 0,05$  -  $9,00 \pm 0,08$ , а у хворих з АГЕ  $50,00 \pm 2,55$  -  $65,00 \pm 4,42$ . Слід зазначити, що експресія протеїну p53 у стромі в усіх клінічних групах була значно менше, аніж в епітелії залоз.

Таблиця 5.1

## Експресія протеїну p53 у клінічних групах (абс.ч., %)

Клінічні групи	Епітелій залоз		Строма	
	%	Н ( $M \pm m$ )	%	Н ( $M \pm m$ )
I група (n=49)	2,04	$2,00 \pm 0,02$	-	0
II група (n=48)	35,42	$50,00 \pm 2,55$	20,83	$21,00 \pm 2,22$
III група (n=57)	7,01	$7,00 \pm 0,05$	1,75	$2,00 \pm 0,02$
IV група (n=43)	2,33	$2,00 \pm 0,03$	2,33	$2,00 \pm 0,02$
V група (n=58)	47,46	$63,00 \pm 3,66$	18,97	$23,00 \pm 2,24$
VI група (n=62)	9,68	$10,00 \pm 1,00$	1,61	$2,00 \pm 0,02$
VII група (n=41)	-	0	-	0
VIII група (n=46)	52,17	$65,00 \pm 4,42$	28,26	$40,00 \pm 3,82$
IX група (n=54)	9,26	$9,00 \pm 0,08$	1,85	$2,00 \pm 0,01$

В результаті проведених досліджень нами виявлено появу експресії протеїну p53 переважно в ядрах епітеліальних клітин, и менш інтенсивне - в стромальних клітинах ендометрія. При появі атипії клітин (III група) відмічається підсилення експресії рівня p53, внаслідок чого позитивна реакція відзначається у половині зразків. У даній роботі не аналізувалися випадки аденокарциноми, але за даними більшості авторів рівень експресії при малігнізації різко зростає.

Слід зазначити, що аберантних форм позитивної імуногістохімічної реакції в жодній з серій мікропрепаратів визначено не було, наявність білку відзначалася в ділянці ядра, цитозольного поширення протеїну не було.

Відомо, що білок p53, як продукт немутованого гену TP53, зберігається не більше 20 хв. в тканинах і в подальшому швидко деградує в протеосомах, і в клітинах тканин в подальшому вкрай важко визначається [23,208,279,322]. В зв'язку з цим, визначення його за допомогою традиційних імуногістохімічних методів практично неможливо. В то й же час, мутації гену p53 приводять до появи довго живучого, але функціонально неактивного протеїну p53 з періодом напіврозпаду – до 24 годин. Виявлення його експресії свідчить про появу здатності клітини ухилятися від апоптозу [208,369,395].

Експресія білка p53 продемонстровано на рисунках 5.1.-5.3.

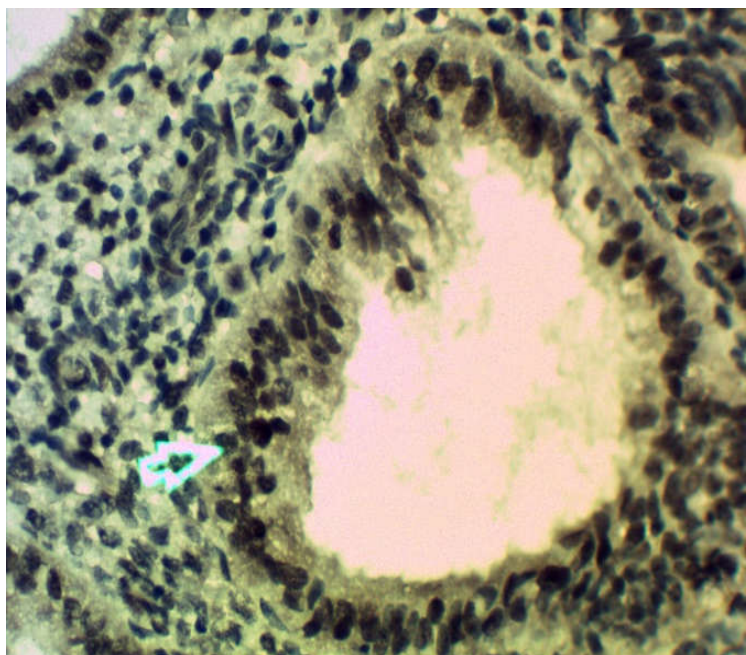


Рисунок 5.1. Атипова гіперплазія ендометрія, експресія p53 (++) в 3% клітин x40 (перименопаузальний період)

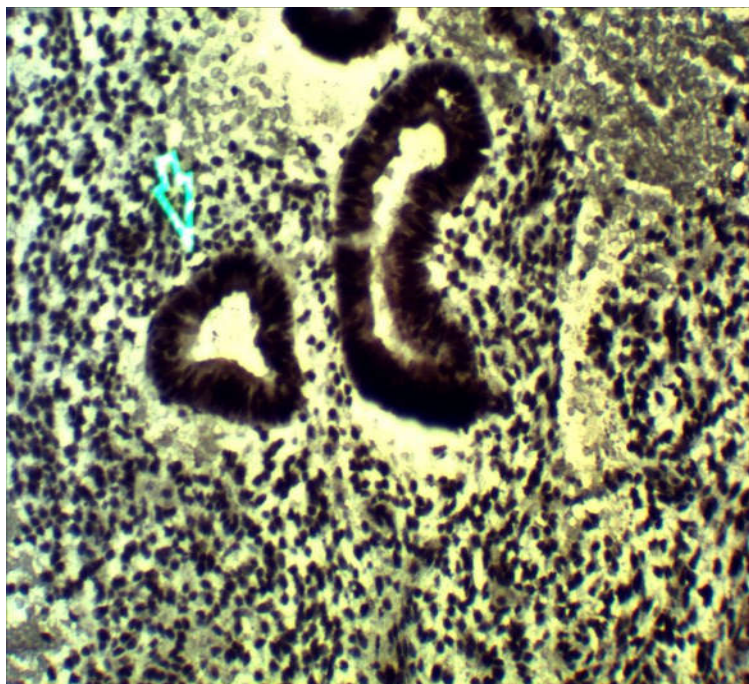


Рисунок 5.2. Гіперпластичні зміни ендометрія, експресія p53 (+++) в 20 % клітин x40 (постменопаузальний період)

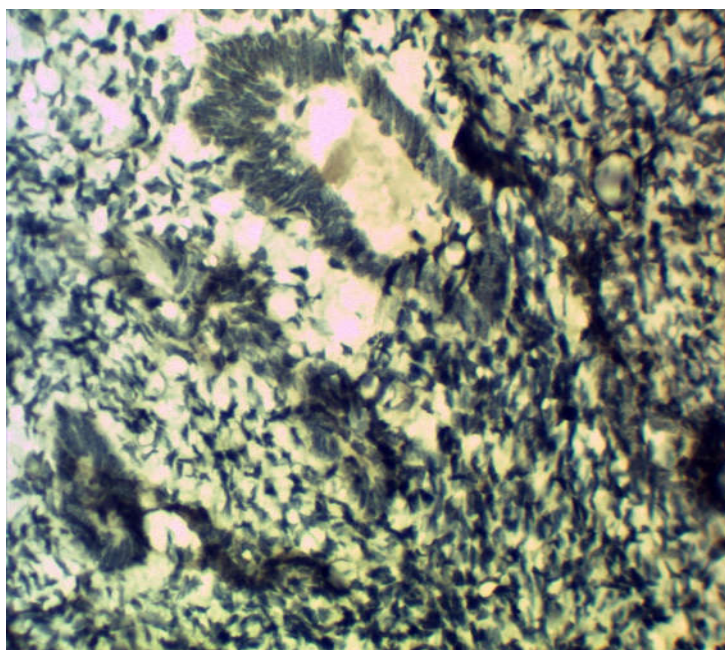


Рисунок 5.3. Гіперпластичні зміни ендометрія, експресія p53 (+++) в 15 % клітин x40 (пізній репродуктивний період)

На думку деяких авторів, активність p53 може зовсім бути відсутньою лише в стані повного спокою, що практично виключається в умовах функціонуючого організму. Навіть тимчасова незбалансованість в процесі фізіологічних навантажень, може індукувати ті або інші зміни рівня p53 [69,126,174,295], що нами було представлено на рисю у різні вікові категорії пацієнток, із з різним фізіологічним станом ендометрія.

Результати проведених нами досліджень співпадають з думкою Liu J. et al. (2020) які припускають, що імуногістохімічна позитивна реакція повністю залежить від наявності мутантного типу p53, а мутантна форма білку p53 не здатна виконувати своїх функцій, в результаті чого ділення клітин стає некерованим процесом. Мутація p53 може, як ініціювати канцерогенез або визначати його початкові етапи, так і виникати в процесі росту пухлини, забезпечуючи її нові агресивні властивості [339,341,380].

## 5.2. Експресія протеїну Ki-67 в тканині ендометрія

Значний інтерес являють результати оцінки експресії білку Ki-67 (табл 5.2), який також розглядається у якості одного з найбільш чутливих маркерів клітинної проліферації. За даними останніх бібліометричних досліджень в останні роки Ki-67 був найбільш вивченим прогностичним імуногістологічним фактором для хворих на рак [126,428]. Втім, його діагностичне значення при гіперпластичних процесах ендометрія не всіма дослідниками розглядається як суттєве [92,135,203,208].

Оцінка рівня експресії білку Ki-67, як маркеру проліферації показала, що в порівнянні з контрольною групою при неатиповій гіперплазії ендометрія виявлено його відносно високу проліферативну активність як в клітинах епітелію (до  $93,00 \pm 8,68$  у жінок постменопаузального віку), так і в стромі (до  $26,00 \pm 2,33$  у жінок постменопаузального віку). При гіперплазії з атипією спостерігалось зростання проліферативної активності в залежності від міри прогресування

ступеня гіперпластичного процесу. Слід зазначити, що експресія Ki-67 в гіперплазованому ендометрії характеризувалася вираженою осередкованістю.

Таблиця 5.2

## Експресія білку Ki-67 у різних клінічних групах (абс.ч., %)

Клінічні групи	Епітелій залоз		Строма	
	%	Н (M ± m)	%	Н (M ± m)
I група (n=49)	6,12	6,00 ± 0,06	2,04	2,00 ± 0,02
II група (n=48)	45,83	46,00 ± 4,22	6,25	6,00 ± 0,07
III група (n=57)	3,51	5,00 ± 0,05	1,75	2,00 ± 0,02
IV група (n=43)	6,98	7,00 ± 0,06	2,33	2,00 ± 0,03
V група (n=58)	46,55	81,00 ± 8,24	8,62	9,00 ± 0,08
VI група (n=62)	12,90	13,00 ± 0,85	4,84	5,00 ± 0,04
VII група (n=41)	4,88	5,00 ± 0,06	2,44	2,00 ± 0,01
VIII група (n=46)	50,00	93,00 ± 8,68	26,09	26,00 ± 2,33
IX група (n=54)	5,56	6,00 ± 0,05	3,70	4,00 ± 0,01

Експресія протеїну Ki-67 в тканині ендометрія представлена нами на рисунках 5.4-5.6.

Зображення на рисунках підтверджує наявність експресії Ki-67 в тканинах ендометрія з найбільшою її активацією при атипових проліферативних процесах, прояві більш виявлених змін в епітеліальних клітинах ніж в стромі, також існує вплив і на вік-залежні зміни даного протеїну.

Відомо, що зміна рівнів експресії Ki-67 суттєво не впливає на проліферацію клітин *in vivo*. Мутантні миші з високою експресією Ki-67 розвивались нормально, а клітини, у яких не було Ki-67, ефективно розмножувались [23,50,371]. Крім того, зменшення експресії Ki-67 пов'язано з транскрипцією рибосомальної РНК [117,127,238,293] - інактивація антигену Ki-67 призводить до пригнічення синтезу рибосомальної РНК [16,260,392].



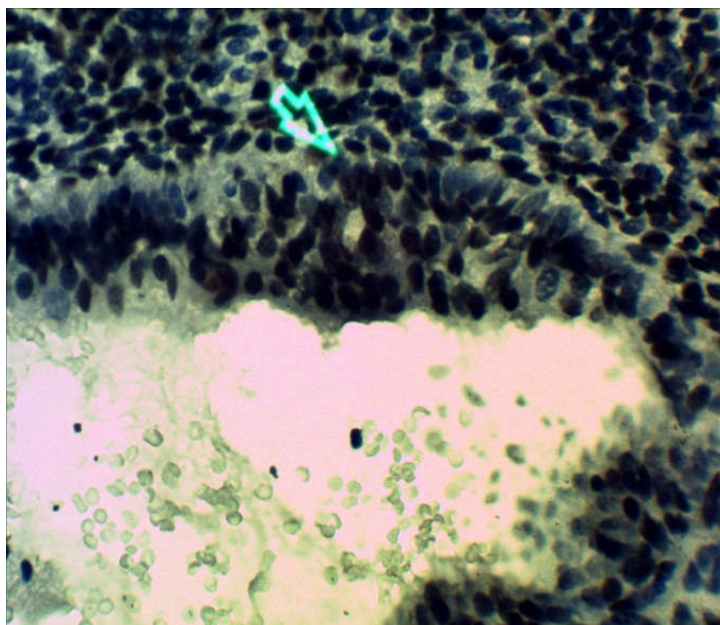


Рисунок 5.4 Експресія Кі-67 в ендометрії жінки з АГЕх40 (перименопаузальний період)

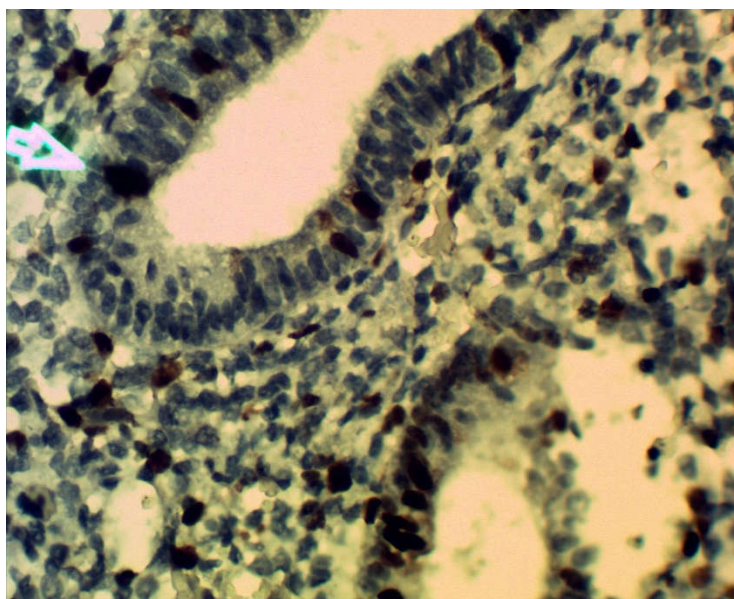


Рисунок 5.5 Гіперпластичні зміни ендометрія. Експресія Кі-67х40 (постменопаузальний період)

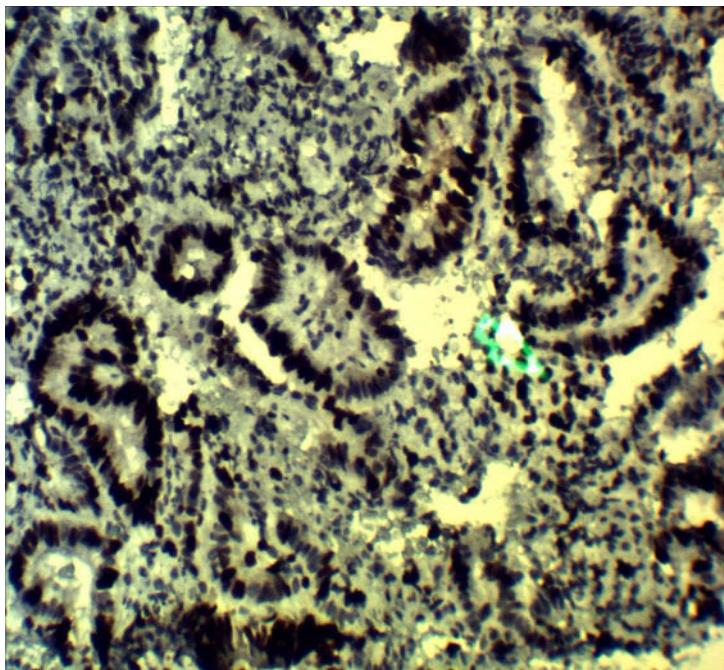


Рисунок 5.6 Гіперпластичні зміни ендометрія. Експресія Ki-67x10 (перименопаузальний період)

Білок Ki-67 (також відомий як Mki67) є клітинним маркером для проліферації [126,127,334,385] і широко використовується в онкології як чутливий індикатор підсиленої проліферації клітин. Під час інтерфази антиген Ki-67 може бути виявлений виключно в ядрі клітини, тоді як при мітозі більша частина білка переміщується на поверхню хромосом [73,249,284,291]. Білок Ki-67 присутній протягом усіх активних фаз клітинного циклу (G1, S, G2 та мітоз), але відсутній у клітинах, що знаходяться у стадії спокою (G0) [23,83,138,195]. Клітинний вміст білка Ki-67 помітно зростає під час прогресування клітин через S фазу клітинного циклу.

На нашу думку, зростання експресії Ki-67 у жінок з АГЕ має адаптивний саногенетичний характер. При цьому показники p53 та Ki-67 демонструють кореляційну залежність середньої сили ( $r=0,48$ ).

Як маркер апоптозу паралельно з p53 та Ki-67 досить активно вивчається протеїн bcl-2, який є одним з основних маркерів зниження активності апоптоза.



У більшості опублікованих досліджень, експресія цього білку зростає при ГПЕ та АГЕ, втім це зниження має нелінійний характер [126,295,334,341].

### 5.3. Експресія протеїну bcl-2 в клітинах ендометрія

В процесі вивчення експресії білка bcl-2, в епітелії залоз й стромі жінок різних клінічних груп було встановлено, що вона суттєво знижується з віком у жінок з фізіологічною інволюцією ендометрія, але залишається практично незмінною у пацієток з АГЕ. Звертають на себе увагу суттєві відмінності за експресією bcl-2 у стромі та власне епітелію ендометрія. З огляду на те, що за даними інших дослідників більшість bcl-2-позитивних клітин ендометрія представлені лейкоцитами, вбачається що більше діагностичне значення має експресія білку bcl-2 у епітелії залоз, при чому як у залозистому так й у поверхневому шарі.

Дійсно, визначені рівні експресії в епітелії залоз в усіх клінічних групах значно перевищували таку у стромі (табл 5.3).

У пацієток I групи було встановлено, що в проліферативному ендометрії виявлено його помірне забарвлення (++) у 4 (8,16%) випадках, слабке (+) - у 1 (2,04%), таким чином H-score для bcl-2 склав  $18,00 \pm 0,92$ . Натомість у стромі був лише один (2,04%) випадок слабкої експресії bcl-2. У пацієток IV групи активність bcl-2 в епітелії залоз виявилася дещо вищою - ++ у 4 (9,30%), + - у 2 (4,65%) жінок, що відповідає  $H\text{-score} = 23,0 \pm 1,12$ . У пацієток постменопаузального віку з фізіологічною інволюцією ендометрія (VII група) експресія bcl-2 була виявлена на рівні слабкопозитивної реакції (+) у 6 (14,63%), що відповідає  $H\text{-score} = 15,00 \pm 0,85$ .

У пацієток з ГПЕ активність білку bcl-2 була порівняною й демонструвала тенденцію до зниження із віком. Так, якщо у пацієток III групи слабкопозитивна реакція відзначалася у 5 (10,42%), то у пацієток VI групи – слабкопозитивна у 3 (5,17%) випадках, а помірно позитивна (++) – у 2 (3,45%), тобто  $H\text{-score} = 11,00 \pm 1,11$ . У пацієток з ГПЕ постменопаузального віку (IX група)

помірна позитивна реакція відзначалася в 10 (18,52%) випадку, ще у 4 (7,41%) – слабкопозитивна, що відповідає  $H\text{-score}=22,00\pm 1,92$ .

Таблиця 5.3

## Експресія білку bcl-2 у різних клінічних групах (абс.ч., %)

Клінічні групи	Епітелій залоз		Строма	
	%	H ( $M\pm m$ )	%	H ( $M\pm m$ )
I група (n=49)	10,20	18,00±0,92	2,04	2,00 ± 0,02
II група (n=48)	10,42	18,00 ± 1,12	2,08	2,00 ± 0,02
III група (n=57)	12,28	22,00 ± 1,17	1,75	2,00 ± 0,02
IV група (n=43)	13,95	23,00±1,12	9,30	9,00 ± 0,09
V група (n=58)	13,79	24,00 ± 0,98	1,72	2,00 ± 0,01
VI група (n=62)	11,29	11,00±1,11	4,84	5,00 ± 0,03
VII група (n=41)	14,63	15,00±0,85	7,32	2,00 ± 0,05
VIII група (n=46)	19,56	26,00 ± 2,16	2,17	2,00 ± 0,03
IX група (n=54)	22,22	22,00±1,92	3,70	4,00 ± 0,04

У пацієток з АГЕ в цілому відзначалося поступове збільшення активності bcl-2 з віком, максимально виражене у жінок пери- та постменопаузального віку ( $H=24,00\pm 0,98$  та  $26,00\pm 2,16$ , відповідно).

Експресія білка bcl-2 в ендометрії представлена на рисунках 5.7-5.9.

На рисунках, особливо в клітинах епітелію, зображено експресію протеїну bcl-2 при різних вікових категоріях і в різних станах ендометріальної тканини, що в подальшому отримало своє підтвердження в зображенні на таблиці.

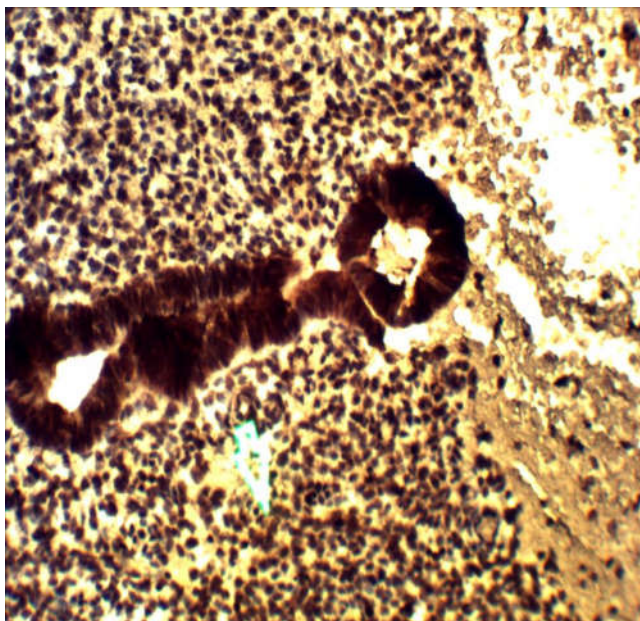


Рисунок 5.7 Гіперпластичні зміни ендометрія. Експресія bcl-2 (++) , x40 (перименопаузальний період)

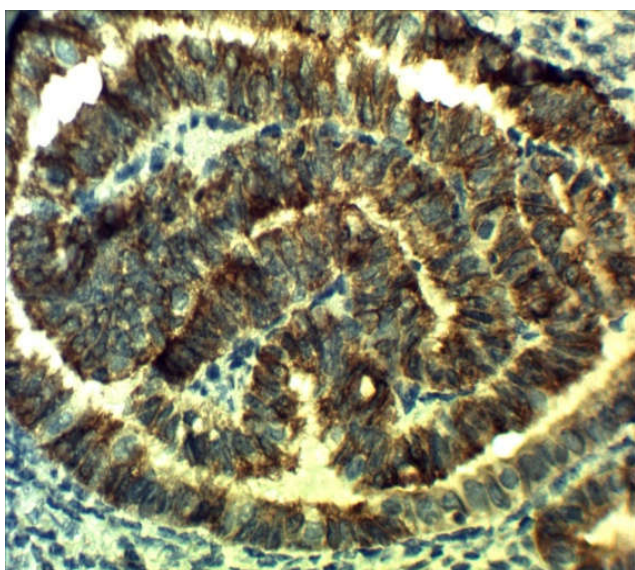


Рисунок 5.8 Атипова гіперплазія. Експресія bcl-2 (+++), x40 (перименопаузальний період)

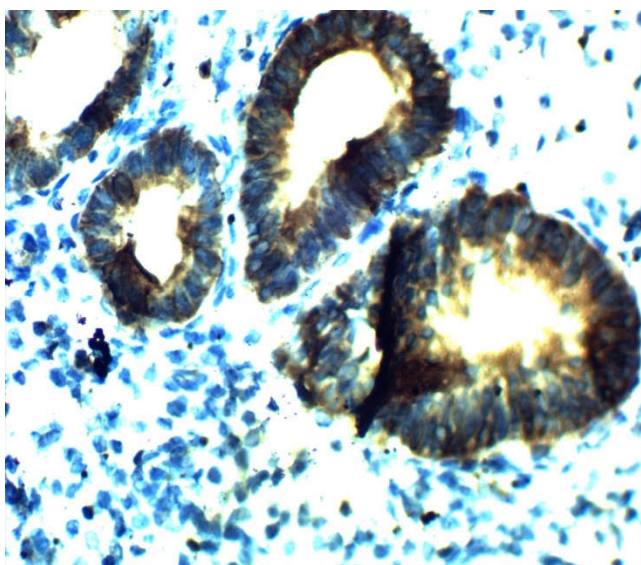


Рисунок 5.9 Гіперплазія ендометрія Експресія bcl-2 (++), x40 (постменопаузальний період)

Відомо, що білки сімейства Bcl-2 відіграють вирішальну роль у регуляції клітинної проліферації, оскільки співвідношення Bcl-2/ BAX підтримує баланс проліферації клітин ендометрія. Однак роль Bcl-2 у ініціації, диференціації та інвазивності не була чітко встановленою [191,227,291].

Циклічні зміни експресії Bcl-2 в нормальному залозистому епітелії залоз ендометрія вимагають пояснення [24,79,182,338]. Оскільки ген Bcl-2 може збільшити проліферативну активність залозистого ендометрія [295,307,344], це може врешті-решт призвести до розвитку гіперплазії ендометрія та, можливо, неоплазії.

Таким чином, отримані результати дають можливість припустити, що експресія білка bcl-2 у тканині ендометрія змінюється як в залежності від фази менструального циклу, так і від ступеня прогресування патологічного процесу. Зміни в експресії протеїна починають простежуватися вже при ГПЕ та менш виражені за наявності ознак атипії з прогресуванням збільшення інтенсивності забарвлення, що дозволяє припустити наявність порушень механізмів апоптоза вже при атиповій гіперплазії ендометрія.

Висока експресія даного протеїну в ендометрії була встановлена в стадії проліферації й при гіперпластичному процесі без ознак атипії також іншими

дослідниками. Зниження експресії bcl-2 при гіперплазії з атипією максимально виражене при аденокарциномі (аж до повної відсутності) [74,238,420]. Отже експресія протеїна bcl-2 може використовуватись в диференціальній діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія.

ГПЕ характеризується відсутністю в ендометрії білків p53, bcl-2, рівень Ki-67 декілька підвищений, переважно в епітеліальних клітинах, що свідчить про перевагу процесів проліферації й відсутність порушень процесів апоптозу. З поглибленням проліферативних змін у клітинах ендометрія визначається зростання експресії білків p53 і bcl-2, які проявляються слабким забарвленням, більш інтенсивним підвищенням протеїну Ki-67, що характеризує підвищення проліферативних процесів й приєднання порушень процесів запрограмованої загибелі клітин.

При атиповій гіперплазії для клітин ендометрія характерне значне збільшення білка p53 із значним підсиленням інтенсивності забарвлення білка bcl-2, а також підвищення рівня протеїну Ki-67, що свідчить про порушення процесів апоптоза в ендометрії й можна розцінювати як пусковий механізм в розвитку атипії клітин. Дані зміни слід враховувати під час вибору тактики й об'єму хірургічного лікування.

У жінок з аденокарциномою ендометрія в клітинах простежується тенденція до незначного зниження рівнів білків p53 і bcl-2 при збереженні тенденції до підвищення білка Ki-67, що потребує проведення подальших вивчень для наступних інтерпретацій.

#### 5.4. Розподілення рецепторів статевих стероїдів в ендометріальній тканині

При розробці програми дослідження ми вважали за необхідне дослідити функціональний стан ендометрія шляхом оцінки рецепторів стероїдних гормонів. При зниженні експресії рецепторів до естрогенів товщина ендометрія зменшується. За даними Gao M et al (2019) експресія ER була значно знижена ( $p < 0,05$ ) в стромальних клітинах тонкого ендометрія, як під час проліферативної,

так і секреторної фази, порівняно з фазами нормального ендометрія. Так само було виявлено, що експресія ER в клітинах залоз тонкого ендометрія нижча, ніж у нормальному ендометрії під час проліферативної фази. Однак суттєвих відмінностей у експресії PR як у залозистих, так і в стромальних клітинах між цими двома групами не спостерігалось. Тонкий ендометрій був пов'язаний зі зниженою експресією ER в стромальних клітинах як під час проліферативної, так і секреторної фази, але в клітинах залозистого епітелію лише під час проліферативної фази [93,94,337].

Щодо рецепторів до прогестерону то їх експресія залежить від багатьох інших сигналів та факторів транскрипції. Безперечно критичною дією прогестерону на строму ендометрія є децидуалізація. Однак для повної децидуалізації потрібна сигналізація як рецептором прогестерону, так і цАМФ [57,166,222,275].

В результаті проведеної роботи, були виявлені наступні результати експресії рецепторів стероїдних гормонів в клітинах ендометріальної тканини (табл 5.4).

Аналіз рецепторного статусу нормального, гіперплазованого і атипового ендометрія показує, що найбільший рівень експресії ER відзначався при атиповій гіперплазії ендометрія – від  $263,05 \pm 9,34$  до  $270,29 \pm 14,14$  в епітелії залоз та від  $210,47 \pm 6,34$  до  $213,10 \pm 7,35$  у стромі. В цілому, більш виражена експресія ER спостерігалася в епітеліальних клітинах, у стромі показник експресії був значно менше.

Найвищий рівень експресії PR відзначений у жінок пізнього репродуктивного віку з фізіологічним станом ендометрія (I група) -  $269,03 \pm 4,08$  в епітелії залоз та  $254,28 \pm 6,03$  у стромі. Натомість у пацієток з АГЕ він був зменшений до  $221,65 \pm 6,83$  в епітелії залоз та до  $219,57 \pm 7,43$  у стромі, а у пацієток з ГПЕ – до  $202,58 \pm 5,57$  та  $197,23 \pm 4,12$  відповідно. Звертає на себе увагу залежність експресії ER та PR від віку.

Таблиця 5.4

Експресія рецепторів стероїдних гормонів в клітинах ендометрія (H-score,  
M±m)

Група	ER		PR	
	Епітелій залоз	Строма	Епітелій залоз	Строма
I група (n=49)	215,01±8,33	165,33±9,01	269,03±4,08	254,28±6,03
II група (n=48)	263,05±9,34	210,47±6,34	221,65±6,83	219,57±7,43
III група (n=57)	243,26±7,85	174,85±8,37	239,65±5,69	244,53±5,56
IV група (n=43)	185,51±7,03	149,64±4,31	217,91±7,01	179,31±6,81
V група (n=58)	269,02±13,21	213,10±7,35	251,18±9,12	245,04±8,37
VI група (n=62)	249,22±5,34	177,73±5,55	203,12±4,46	199,88±4,35
VII група (n=41)	183,43±8,11	151,27±5,56	204,43±7,78	175,26±6,81
VIII група (n=46)	270,29±14,14	209,85±8,02	250,23±8,45	243,17±7,56
IX група (n=54)	252,37±4,65	173,25±4,47	202,58±5,57	197,23±4,12

Рівень експресії рецепторного апарату в тканині ендометрія представлено нами на рисунках 5.10-5.14.

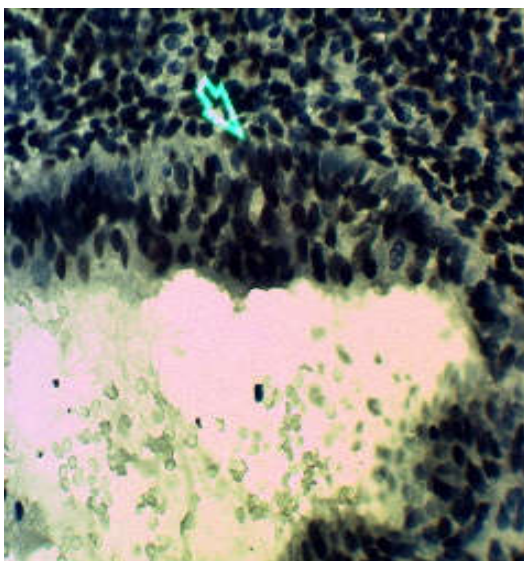


Рисунок 5.10 Атипова гіперплазія. ER+++, H=240 x40  
(перименопаузальний період)



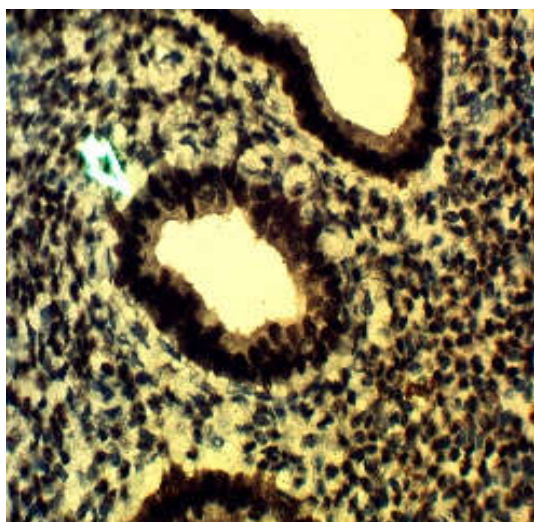


Рисунок 5.11 Атипова гіперплазія PR+++<sup>+</sup>, H=230 x40 (перименопаузальний період)

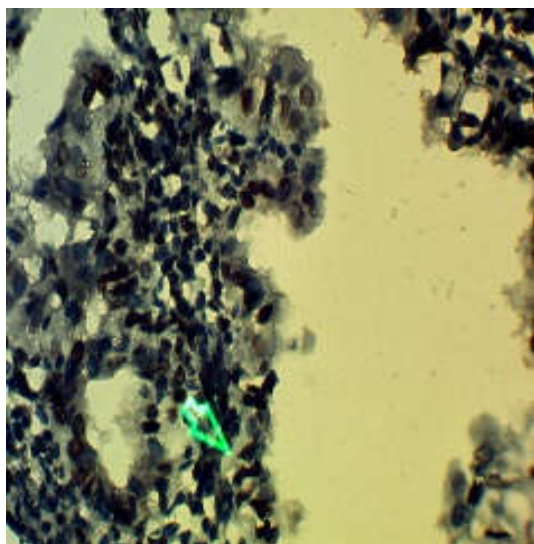


Рисунок 5.12 Аномальна маткова кровотеча. ER ++<sup>+</sup>, H=260 x40 (постменопаузальний період)

Зміни рецепторного апарату в тканині ендометрія надають досить цікавих уявлень про можливості застосування та використання гормональної терапії з метою лікувальної тактики. Як наглядно видно, що і в постменопаузальному періоді зберігаються рецепторні зміни в тканині ендометрія, що і обумовлює в більшості випадків, використання гормональних препаратів, проте такі рецепторні зміни виникають не постійно, тому і не завжди являється ефективним використання гістогенних препаратів.



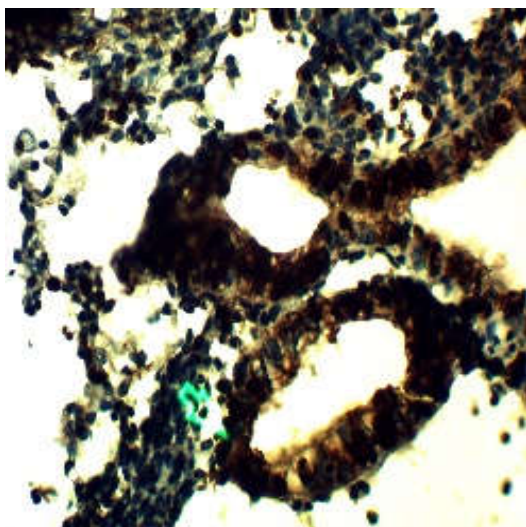


Рисунок 5.13 Аномальна маткова кровотеча. PR ++, H=250 X40 (постменопаузальний період)

Зміни рецепторних стероїдних гормонів представлені нами на рисунках, являються більш вираженими й зміненими в епітеліальних тканинах, що обумовлює появу змін ендометрія на початку в тканині епітелій, хоча пусковим механізмом можуть проявлятися й зміни на інших рівнях регуляції.

На рисунку 5.14 наведено кореляційні залежності між рівнем експресії ER та bcl-2. Як видно дані показники корелювали між собою, але сила зв'язку була недостатньо високою ( $r=0,28$ ). Це свідчить про наявність додаткових чинників впливу на функціональний стан ендометрія та активність апоптозу.

Uchida S et al. (2020) розглядають експресію ER у якості одного з основних факторів, що впливають на активність апоптозу в ендометрії [141,203,263,316]. Наші спостереження показали, що при неатиповій гіперплазії в ендометріальних клітинах спостерігається поява білка p53. Цей процес імуногістохімічно проявляється слабким забарвленням протеїну bcl-2, що підтверджує початкові порушення процесів запрограмованої клітинної загибелі.

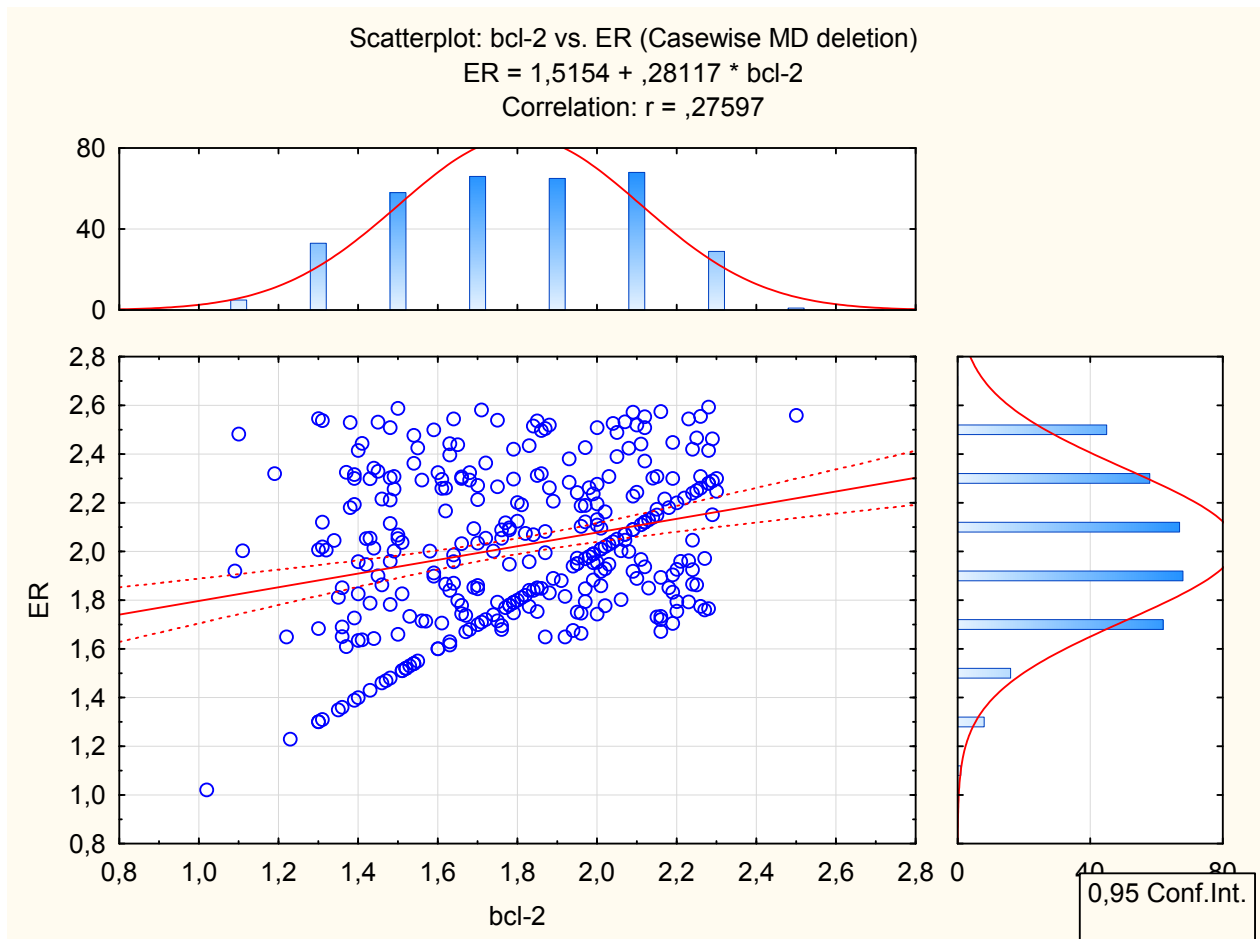


Рисунок 5.14 Кореляція між рівнем експресії ER в епітелії залоз та bcl-2

З іншого боку, при співставленні експресії PR та bcl-2 кореляційна залежність виявилася ще менш вираженою (рис 5.15).

При АГЕ виявляється значне збільшення білка p53 зі значним посиленням інтенсивності забарвлення білка bcl-2. Ці дані свідчать про переважання в ендометрії пригнічення процесів апоптозу, що нами розцінюється як пусковий механізм у розвитку клітинної атипії. Досліджувані процеси мають більш чітку вираженість в епітеліальних клітинах і менш - в стромальних клітинах.

При вивченні рецепторного статусу слід вважати, що естрогени в умовах переважання власних рецепторів над рецепторами прогестерону чинять неконтрольовану проліферативну дію, що супроводжується підвищеними рівнями експресії маркера проліферації Ki-67. Для ER і PR поряд з Ki-67 є характерною вогнищева експресія з її переважанням в поверхневих шарах ендометрія.

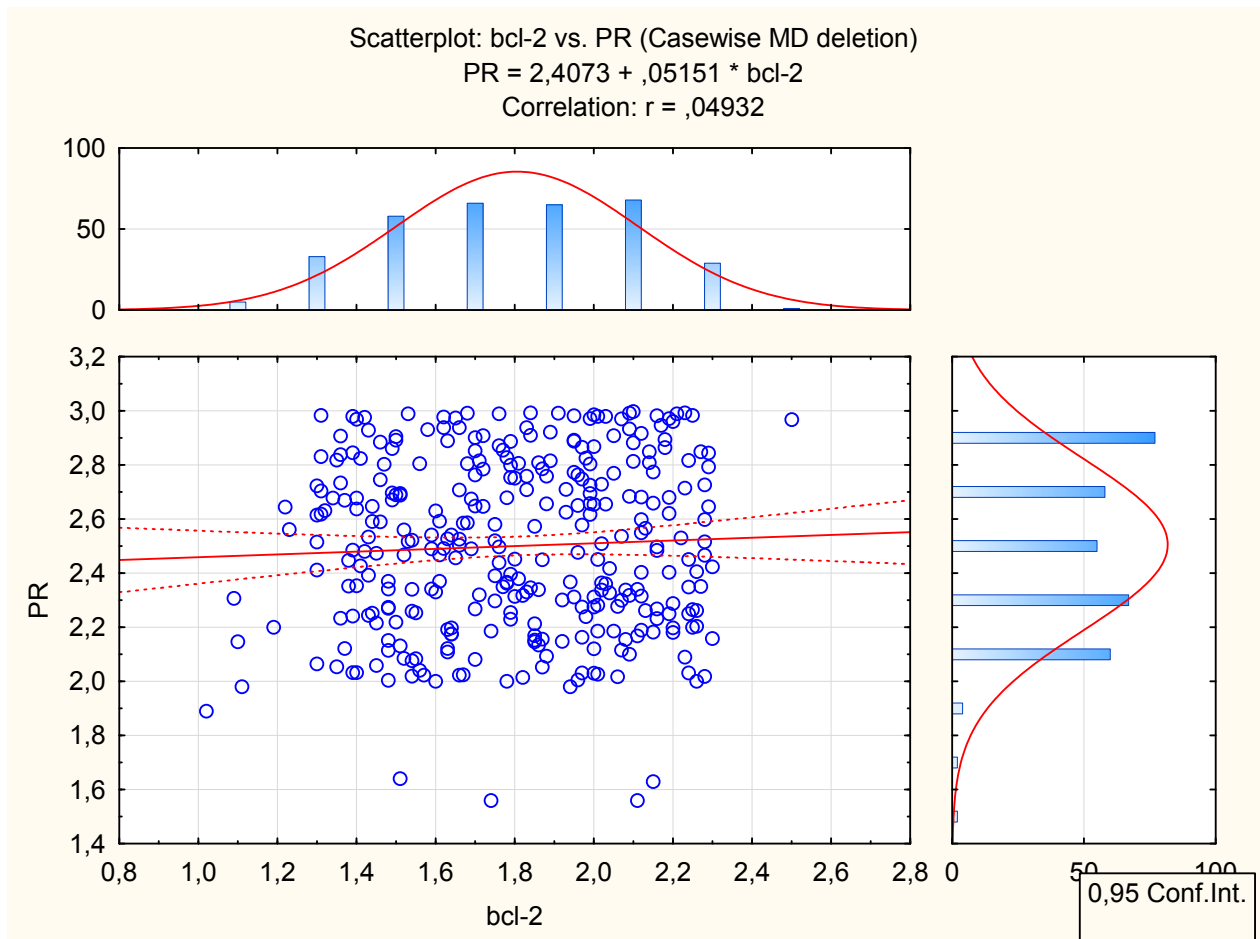


Рисунок 5.15 Кореляція між рівнем експресії PR в епітелії залоз та bcl-2

Таким чином, визначення маркерів характеризують порушення процесу запрограмованої загибелі p53 і bcl-2 і рецепторного статусу, що можливо розцінювати як предиктори онкологічного прогнозу при гіперпластичних процесах ендометрія, а також перспективи терапевтичного впливу.

Клітини, які гинуть внаслідок апоптозу, виявляють характерні морфологічні зміни, включаючи усадку та розпад клітин, у зв'язані з мембраною невеликі везикули, які називаються апоптотичними тілами [139,224,315]. Характерні морфологічні зміни апоптотичних клітин є результатом діяльності каспаз (наприклад, каспаз-3 і каспаз-7 у ссавців) на їх внутрішньоклітинних субстратах [135,154,238,293]. Апоптотичні каспази - це внутрішньоклітинні протеази, які зазвичай існують у живих клітинах як неактивні зимогени, активуються у відповідь на специфічні апоптотичні подразники. Один із таких шляхів активації апоптотичної каспази викликається змінами проникності зовнішньої мембрани

мітохондрій, які призводять до вивільнення цитохромекто цитозолю, де він зв'язується зі своїм партнером Аraf-1, щоб стимулювати утворення комплексу білка, що активує каспазу-9, відомого як апоптосома [143,153,210,321]. Потім активована cas-pase-9 відщеплюється та активує каспазу-3 та каспазу-7 для запуску апоптозу. Викид цитохрому з мітохондрій у цитозоль контролюється еволюційно збереженим сімейством білків, які всі мають спільні домени Bcl-2 [307,351,425]. Проапоптотичні члени цієї родини Bcl-2, BAX, BAK, зливаються на зовнішню мембрану мітохондрій під час апоптозу і утворюють олігомерні комплекси, які порушують цілісність зовнішньої мембрани, дозволяючи цитохромелеразі завершити «акт самогубства» клітини [41,120,241].

Як правило, Bax і Bak запобігають злипанню на зовнішній мембрані мітохондрій за допомогою антиапоптотичних членів сімейства Bcl-2, таких як Bcl-2, Bcl-XL та Mcl-1. На сьогодні основні питання при дослідженні апоптозу полягають у двох позиціях: як конкретно білки Bcl-2 реагують на екзогенні та ендогенні апоптотичні стимули для активації внутрішнього апоптотичного шляху, та як фізіологічна роль апоптозу у забезпеченні нормальної життєдіяльності тканини (органу).

За даними Li D et al. (2020) естрогени та пов'язані з ним стероїдні гормони при збільшенні їх кількості у крові викликають апоптоз із залученням фосфодіестерази 3A та білку SLFN12. При запуску апоптозу реципрокно зростає вміст Bcl-2 та Mcl-1 [24,142,322]. Іншими словами індукована 17- $\beta$ -естрадіолом ( $E_2$ ) клітинна смерть реалізується через опосередкований мітохондріями апоптотичний шлях.

На клітинному рівні індукований естрогеном апоптоз залежить від присутності рецептора естрогену (ER), який може блокуватися нестероїдними або стероїдними антиестрогенами. Форма естрогенного ліганду програмує конформацію комплексу ER, який, у свою чергу, може модулювати естроген-індукований апоптоз [124,178,203,320].

Індукований естрогеном апоптоз модулюється також глюкокортикоїдами та інгібіторами cSrc, але цільовий механізм дії естрогену реалізується геномним, а

не негеномним шляхом. Процес відбувається поетапно через залучення ендоплазматичного ретикулуму та виникнення запальних реакцій [18,90,153,326].

У розвитку гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в пери-, та постменопаузі важливу роль відіграють порушення рецепторного апарату ендометрія. Відомо, що вплив гормонів на клітини реалізується через їх взаємодію зі специфічними рецепторами. Наявність рецепторів стероїдних гормонів розглядається як найбільш об'єктивна ознака гормональної чутливості тканини. Кількість рецепторів залежить від концентрації відповідного гормону та інших стероїдів. Так, в нормальному ендометрії естрогени збільшують синтез власних рецепторів, а також рецепторів до прогестерону та андрогенів, в той час як прогестерон знижує кількість рецепторів до естрогенів [152,164,316,393].

Нерегулярні вагінальні кровотечі в перименопаузі є загальним явищем, і біопсія ендометрія може виявляти скупчення залоз внаслідок розпаду стромы. Скупченість і зворотна форма залози можуть викликати підозри на гіперплазію та новоутворення. Ретельне дослідження епітеліальних клітин для виявлення ядерної атипії (відмінної від «розмитих» ядер), спеціальних плям для p53, Ki-67 та рецепторів естрогену/прогестерону є корисними для діагностики та подальшого ведення пацієнта, включаючи гормональну терапію при менопаузі. Екстрагонадальний естроген у жінок в постменопаузі походить від перетворення андрогену в естроген. Доступний естроген змінюється залежно від субстрату; із збільшенням кількості жиру та ароматазної здатності жирової тканини рівень циркулюючого вмісту загального та вільного естрогену та естрадіолу зростає [93,203,251,261,321].

При ожирінні рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, знижується, забезпечуючи більшу доступність субстрату андрогенів і більшу концентрацію вільних біологічно активних естрогенів [75,161,293,420]. Біопсії ендометрія часто проводять у жінок у періоді перименопаузи та постменопаузи, щоб встановити природу часто зустрічаємих нерегулярних вагінальних кровотеч,

виключити можливу злоякісність, або попередніх злоякісних змін та встановити базовий рівень перед призначенням ЗГТ.

Інтерпретація гістологічних висновків може бути складною, оскільки гормональні впливи часто непередбачувані під час процесу поступової відмови функціонування яєчників, а місцево рецептори гормонів можуть бути нерегулярно розподілені або відсутні. З огляду на широкий спектр гістопатологічних та імунопатологічних схем, ведення пацієток, гормональна терапія, включаючи ЗГТ, має бути індивідуалізованим та узгодженим із загальним станом здоров'я та метаболізмом (особливо за наявності ожиріння та цукрового діабету) та співвідноситися з вихідною біопсією ендометрія.

Здається, вони виникають у контексті гормонального дисбалансу через впливи стероїдних гормонів у залежності від експресії рецепторів до них. Можна вважати доведеним, що естрогени, прогестерон та їх рецептори є ключовими модуляторами гіперплазії ендометрія. Потрібні подальші дослідження, щоб зрозуміти їх участь у патогенезі цих уражень та їх зв'язок з іншими факторами, такими як компоненти позаклітинного матриксу, фактори росту, хемокіни, цитокіни та механізми відновлення тканин. Це дозволить ідентифікувати потенційні цілі та спільні цілі для медичного втручання.

Гіперплазія ендометрія рідко спостерігається у жінок у віці до 30 років, із збільшенням захворюваності з віком та загальним піком захворюваності в Одеському регіоні в 46-50 років, за даними нашого ретроспективного аналізу. Потім, як видається, частота зниження, виявляється, що гіперплазія ендометрія частіше спостерігається у жінок у ранній постменопаузі (протягом 5 років менопаузи) порівняно з жінками пізньої постменопаузи (понад 5 років після менопаузи) [56,71,138,365], проте зменшення частоти виявлення ГПП ендометрія, супроводжується зростанням аденокарцином, що обов'язково повинно враховуватися лікарями при веденні таких пацієток.

Апоптоз - це контрольована загибель клітин, при якій поодинокі клітини відмирають знешкоджуючи життєдіяльність інших клітин у структурі тканини. Разом з проліферацією апоптоз регулює гомеостаз у багатьох гормонально

контрольованих органах, але висока динамічність ендометрія робить ці впливи найбільш потужними [338,395,431]. У постменопаузальному ендометрії в більшості досліджень апоптотична активність описується як низька [153,208,320]. Не є виключенням і наш власний досвід – у жінок пери- та постменопаузального віку активність апоптозу знижувалася, про що свідчить динаміка маркерів (p53, Ki-67, bcl-2). З огляду на те, що порушення в регулюванні апоптозу і проліферації можуть відігравати певну роль у канцерогенезі, важливим є визначення основних чинників, що сприяють гіперпроліферації та малігнізації.

У гіперплазованому ендометрії хворих постменопаузального періоду концентрація рецепторів до естрадіолу більш висока і відповідає такій в проліферативному ендометрії у пацієток в пременопаузі. У атрофічному ендометрії концентрація рецепторів до естрадіолу і прогестерону значно нижче.

Дефіцит рецепторів прогестерона та, або естрадіолу змінює реакцію гіперплазованого ендометрія на екзогенні гормони і веде до неефективності лікування [275,326,357].

Було виявлено, що рецепторний статус ендометрія змінюється відповідно до збільшення тривалості постменопаузи, після 10 років якої концентрація рецепторів естрадіолу, глюкокортикоїдів і андрогенів знижується в півтора-два рази. Аналіз даних літератури про рецепторний статус дозволив свого часу К.М. Віхляєвій (2004) зробити висновок про те, що ендометрій зберігає чутливість до гормонального впливу в періоді постменопаузи й до глибокої старості [72,137,190,194]. Саме в такому ключі ми трактуємо одержані результати – активність клітинної проліферації та апоптозу виявилася тісно пов'язаною з експресією рецепторів до стероїдних статевих гормонів.

Викладені у розділі результати дослідження були представлені у наступних публікаціях.

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціація акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9.

2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8.
3. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, та ін. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. Здоровье женщины. 2012;(8):139-41.
4. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, та ін. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. Одес. мед. журн. 2013;(5):68-74.
5. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2014;(1):57-63.
6. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, и др. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одес. мед. журн. 2014;(2):66-70.
7. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 centry: fundamental science and technology. Материали 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41.
8. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3
9. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. Вісн. морфології. 2015;(2):547-52.
10. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и



аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6.

11. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗВ, и др. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61.

12. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал Н.В. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9.

13. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с.

14. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70.

15. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.

16. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A106.

## РОЗДІЛ 6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ, ЯК ПОКАЗНИКИ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ СТАНУ ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ ТКАНИНИ

6.1. Експресія Hif-1 $\alpha$  в тканині ендометрія у жінок різної вікової категорії та можливості його впливу

Як показав аналіз досліджень, у пацієнток без патологічних проліферативних змін ендометрія (контрольні групи) відзначалося зменшення експресії Hif-1 $\alpha$  з віком (табл 6.1). Так, якщо в осіб пізнього репродуктивного віку експресія показника відповідала (1,27 $\pm$ 0,06) у.о.а., а у осіб перименопаузального віку – (1,25 $\pm$ 0,05) у.о.а., то у більш старших жінок, що знаходилися у постменопаузальному періоді, вона значно ( $p < 0,01$ ) знижувалася – до (1,00 $\pm$ 0,03) у.о.а.

Таблиця 6.1

Експресія Hif-1 $\alpha$  у жінок різної вікової категорії в залежності від функціонального стану ендометрія (M $\pm$ m)

	Пізній репродуктивний вік	Перименопаузальний вік	Постменопаузальний вік
Контроль, у.о.а	1,27 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,05	1,00 $\pm$ 0,03*
ГПЕ, у.о.а.	1,33 $\pm$ 0,06	1,27 $\pm$ 0,05	1,43 $\pm$ 0,06*
АГЕ, у.о.а	1,89 $\pm$ 0,09	2,09 $\pm$ 0,07	2,12 $\pm$ 0,07*

Примітка \* відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ )

Наведене узгоджується з даними Maubin J. et al. (2018), які встановили, що Hif-1 $\alpha$ , є головним регулятором клітинної відповіді на гіпоксію, маючи чітко визначені ролі в ангиогенезі, мітогенезі, апоптозі, запаленні та метаболізмі організму в цілому. Коли кисню багато, альфа-субодиниця гідроксильється ферментами пролілгідроксилази, що викликає її швидке розкладання

протеасомою. При гіпоксії кисневозалежні ферменти являються неактивними, а білок Hif-1 $\alpha$  є стабільним. Потім Hif-1 $\alpha$  може зв'язуватися з бета-субодиницею (Hif-1 $\beta$ ) та індукувати транскрипцію біологічно активних сполук, що сприяють адаптації до гіпоксичного середовища. Hif-2 $\alpha$  є альтернативним партнером по зв'язуванню для Hif-1 $\beta$ . Гіпотетично, дії обох білків мають перекриватися, але роль гіпоксії та Hif-1 $\alpha$  у функції ендометрія пацієнтки залишається невизначеною.

При вивченні ролі гіпоксії та Hif-1 $\alpha$  під час менструації за допомогою моделей тканин людського ендометрія та тваринних експериментальних моделей менструального циклу було виявлено, що гіпоксія стабілізує Hif-1 $\alpha$  в менструальному ендометрії, щоб забезпечити своєчасне відновлення оголеної поверхні ендометріальної тканини. Встановлено, що певну роль в регуляції експресії Hif-1 $\alpha$  відіграє рівень продукції естрогенів – при зниженні впливу останніх на ендометрій у звичайних умовах експресія Hif-1 $\alpha$  має тенденцію до зниження.

В деяких роботах, описана теоретична модель, яка при наявності гіперпластичних процесів ендометрія не завжди проявляє активність. Проведені дослідження, у жінок з наявними проліферативними змінами ендометрія з віком простежується зворотна динаміка (табл 6.1). Зокрема, якщо у пацієток з ГПЕ пізнього репродуктивного віку рівень експресії Hif-1 $\alpha$  склав в середньому (1,33 $\pm$ 0,06) у.о.а., а у перименопаузальному періоді – (1,37 $\pm$ 0,05) у.о.а., то у жінок постменопаузального віку цей показник демонстрував чітку тенденцію ( $p > 0,005$ ) до зростання (1,43 $\pm$ 0,06) у.о.а., що на (43,00 $\pm$ 7,15)% більше аніж у контролі ( $p < 0,001$ ).

Проводячи аналіз даних таблиці, встановлено, що більш вираженою тенденцією до зростання експресії Hif-1 $\alpha$  виявлена у жінок з АГЕ. У пацієток пізнього репродуктивного віку показник склав в середньому (1,89 $\pm$ 0,09) у.о.а., перименопаузального періоду – (2,09 $\pm$ 0,07) у.о.а., а у постменопаузальному віці - (2,12 $\pm$ 0,07) у.о.а., тобто удвічі більше аніж у контролі.

В наукових колах існує гіпотетичне припущення, що у пацієток з ГПЕ та АГЕ з віком поглиблюється активність гіпоксичних процесів в ендометрії. З одного боку це є адаптивним механізмом, особливо в умовах дизруптивних зрушень у гормональній регуляції, а з іншого може свідчити про ймовірність малігнізації – адже ж у низці наукових публікацій обговорюється значення Hif-1 $\alpha$  як маркеру прогнозу розвитку генітального раку [55,157,167].

При більш детальному аналізі розподілу значень Hif-1 $\alpha$  в залежності від функціонального стану ендометрія одержані наступні результати (рис. 6.1). Експресія показника змінювалася в діапазоні від 0 до 3,5 у.о.а., при чому мінімальні значення були притаманні для жінок постменопаузального віку з фізіологічними інволютивними змінами ендометрія, а максимальні у пацієток з АГЕ в перименопаузальному та постменопаузальному періодах. В усіх випадках розподіл значень експресії Hif-1 $\alpha$  у різних групах відрізнявся від експресії при фізіологічному ендометрії. Водночас, за дисперсією різні клінічні групи були подібними.

Зміна в забезпеченні пухлинних клітин енергією в порівнянні із здоровими клітинами досліджується на сьогодні в сучасній медицині із наявністю різних методик визначення. Дані порушення, відмічаються як одна із деяких функціонуючих відмінностей фізіологічної тканини та виникнення ризику малігнізації. Клітини, які потрапили під гіпоксію, показують підсилену проліферативну активність, зупинку в диференціюванні, підвищену здібність до міграції та інвазії, стійкість до апоптозу (завдяки активації антиапоптозних генів Bcl-2) та стимуляції стійкості до медичних препаратів.

Гіпоксія запускає експресію Hif-1 $\alpha$  та збільшує його ядерну транслокацію [134,145,268,375]. Вважається, що Hif-1 $\alpha$  може відігравати роль у регуляції клітинного циклу опосередковано впливаючи на такі важливі месенджери як білок bcl-2 та його похідні. Він локалізується на зовнішній стороні мембрани мітохондрій. Після стимуляції BNIP3 призводить до активації Bax та / або Bak, відкриття перехідної пори мітохондріальної проникності та, нарешті, апоптозу. Порушення цього механізму може сприяти проліферативній активності

клітинного пулу, що зрештою може призвести до утворення гіперпроліферації, а за незадовільних умов – й злоякісних новоутворень.

Дані порушення представленні й описані нами в розділі 5.

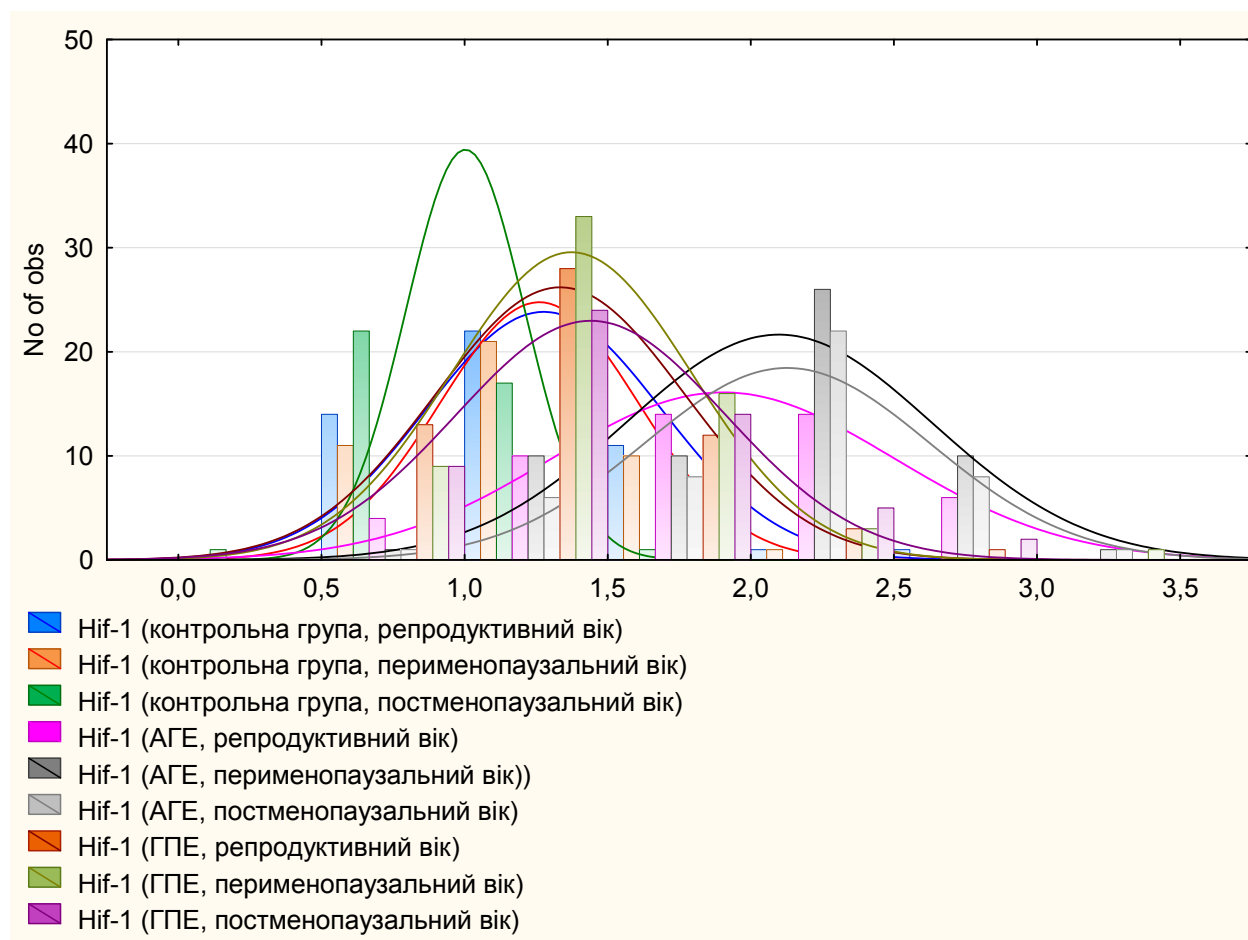


Рисунок 6.1 Розподіл значень експресії Hif-1 $\alpha$  у групах порівняння (у.о.а.)

Детальний аналіз динаміки експресії Hif-1 $\alpha$  показує, що як віковий фактор так й функціональний стан ендометрія є важливими детермінантами ступеня вираженості гіпоксії, причинами якої можуть бути зміни перфузії тканини, а також фібротизація внаслідок хронічного запалення.

На рис 6.2-6.4 зображено динамічні зміни залежності Hif-1 $\alpha$  в різних вікових категоріях при різних параметрах ендометрія між своїми змінами даного маркера та також із ангіозалежним маркером VEGF.

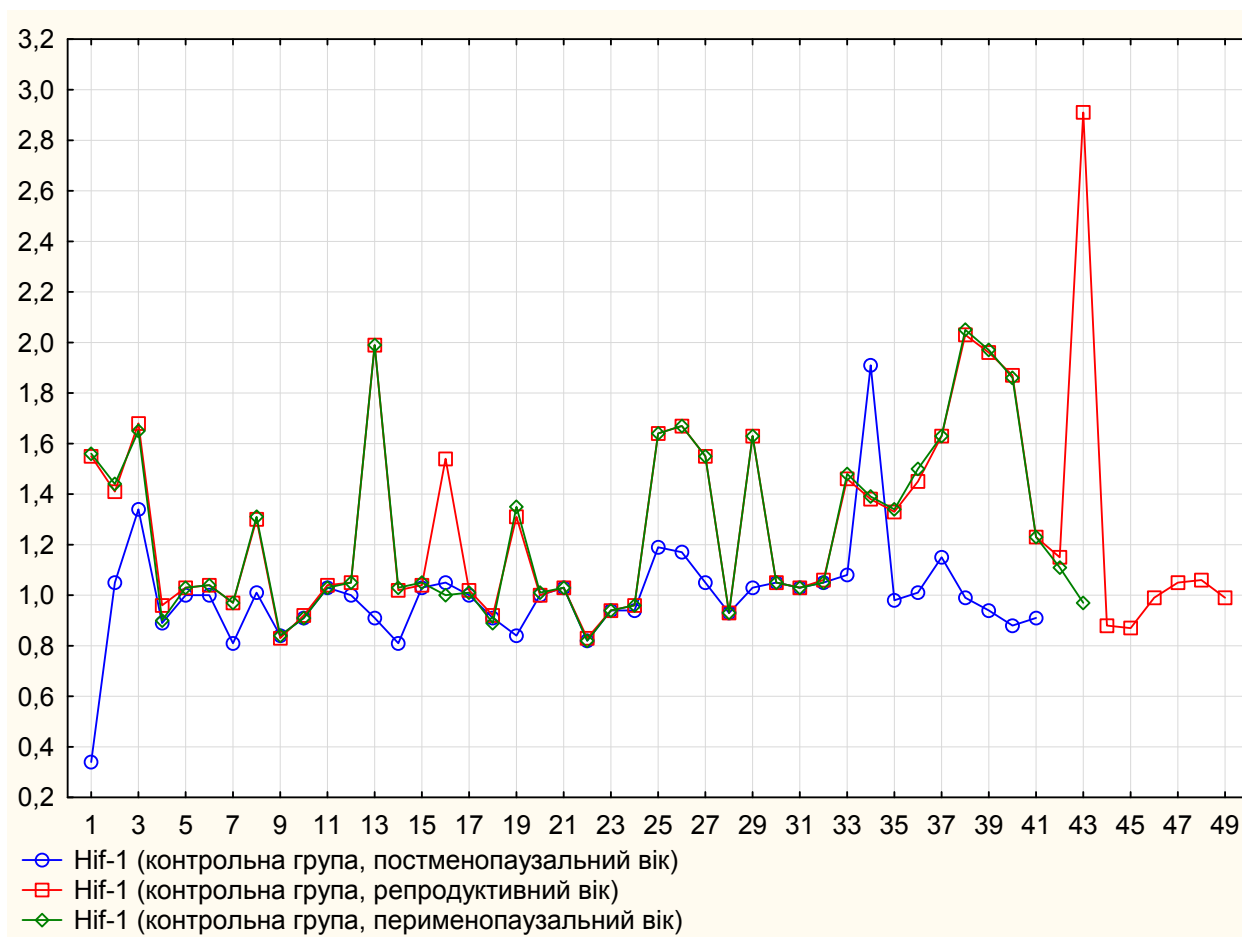


Рисунок 6.2 Динаміка експресії Hif-1 $\alpha$  у жінок з фізіологічним станом ендометрія (у.о.а.)

Аналіз представлених результатів висуває спроможність виникнення патологічних проявів на рівні початкових змін з гіпоксичного стану ендометріальної тканини, що дисить суттєво проявляється в усіх вікових категоріях. Особливої уваги, на зображенні видно переваги в оксигенації тканини, з перименопаузального віку, очевидно на дані зміни можуть впливати як гормональний дисбаланс так і зміни, можливо, інфікованого характеру, які спроможні визивати гіпоксичний стан ендометрія, що і проявляється змінами виявлення в даній віковій категорії найбільшого піку як ГПЕ, так АГЕ та перших епізодів аденокарциноми ендометрія.

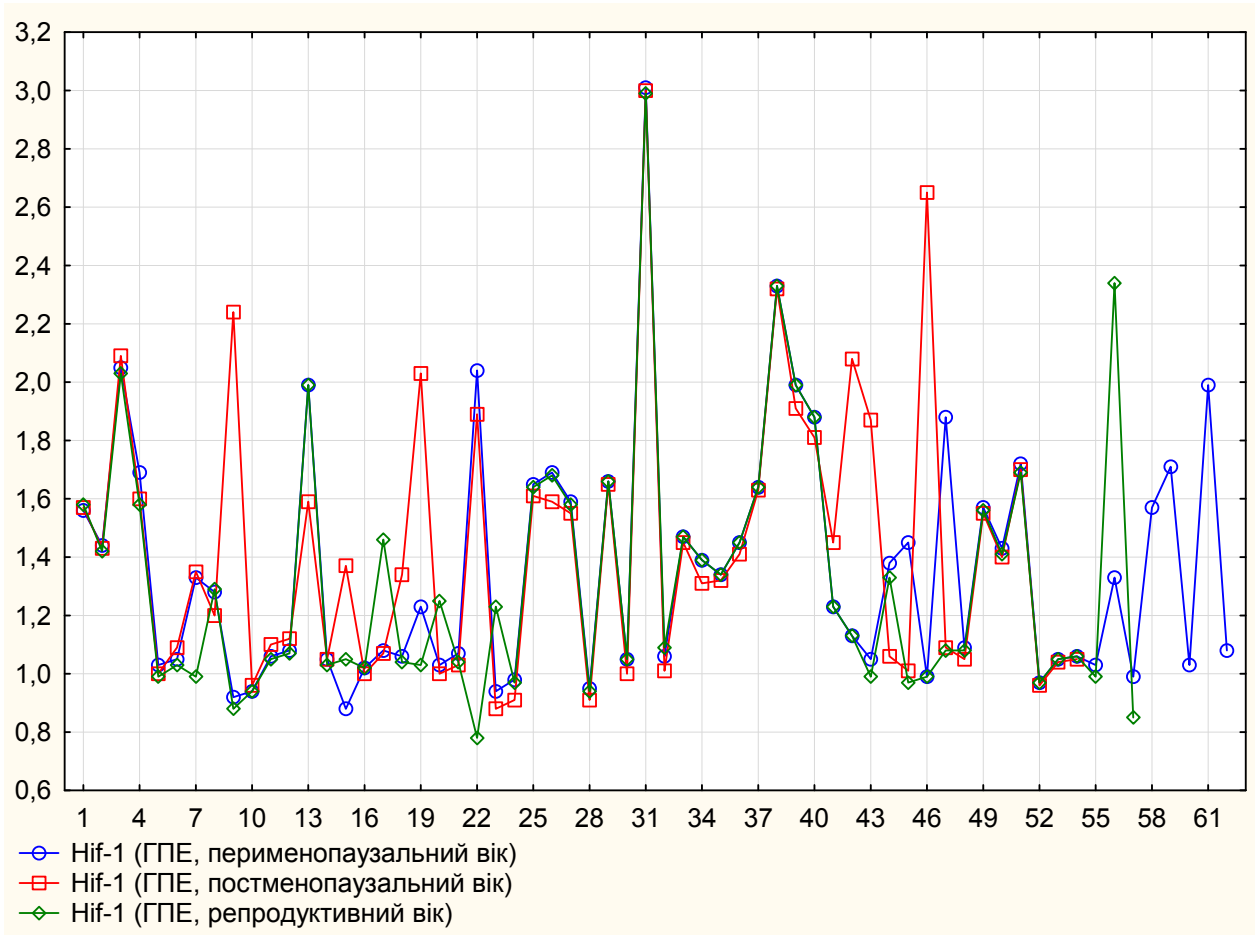


Рисунок 6.3 Динаміка експресії Hif-1 $\alpha$  у жінок з ГПЕ (у.о.а.)

Подальший аналіз представлених результатів в кожній віковій категорії проявив при ГПЕ подальше виявлення зниження оксигенації тканини, що було досить суттєвим при даному вивченні. Представленні результати показують зростання рівнів гіпоксичного стану при даній патологічній зміні в тканині ендометрія, цікавим може виявитись зміни стану гіпоксійіндукованого маркеру на загальному рівні, та можливості його корекції в загальному та місцевому рівнях. На рисунку видно, що в більшості випадків зростання гіпоксичного стану збільшується в залежності від ГПЕ, й являється проявом тканиного стану на даній патологічній стан в ендометріальній тканині.

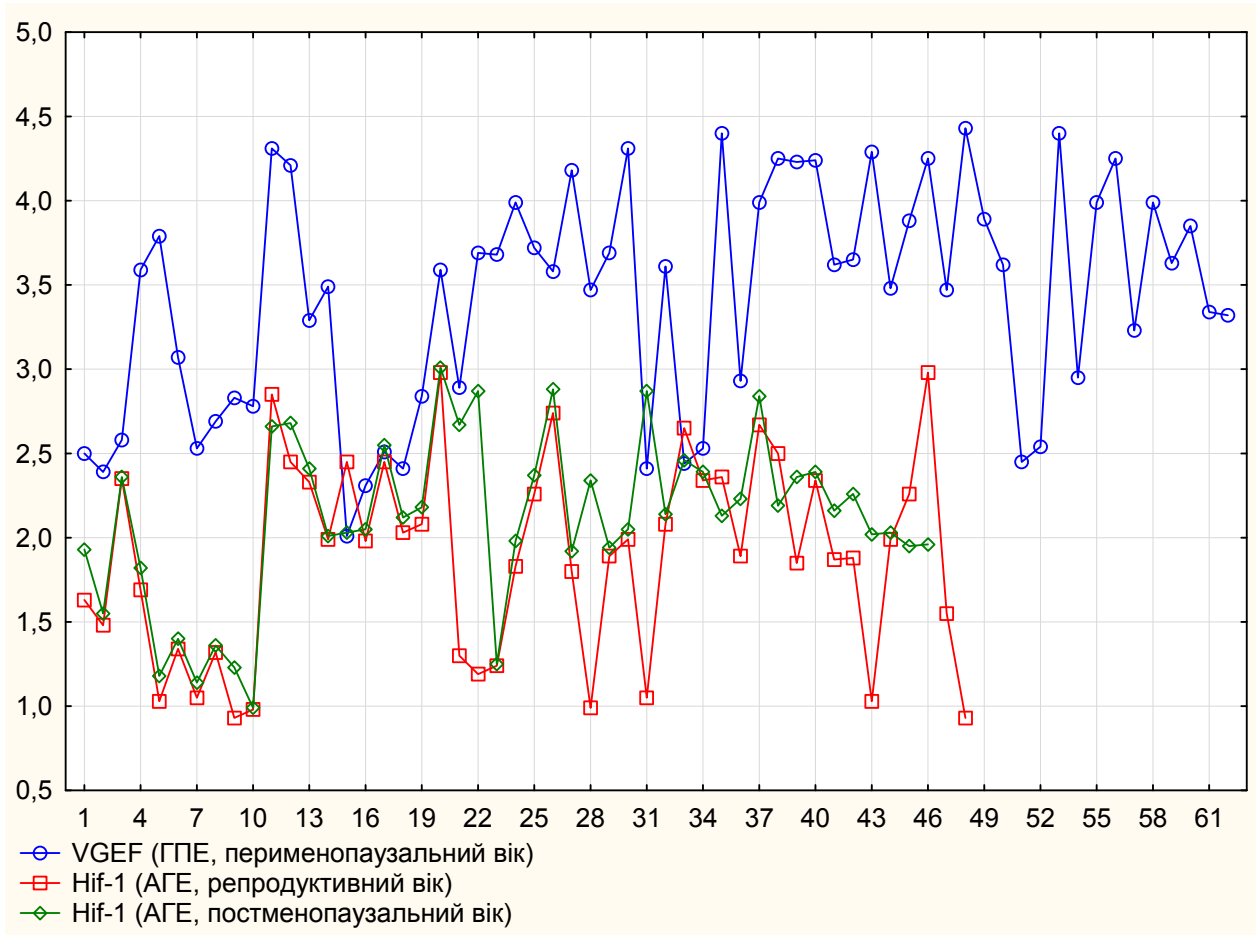


Рисунок 6.4 Динаміка експресії Hif-1 $\alpha$  у жінок з АГЕ (у.о.а.)

Зображення експресії Hif-1 $\alpha$  в тканині ендометрія при АГЕ, проявляється аналогічними змінами, але з більшою динамікою в перименопаузальному періоді, що підтверджує наявність змін гіпоксичного характеру при виявленні даної форми патології ендометрія.

При визначенні впливу на експресію Hif-1 $\alpha$  особливостей аліментарного статусу, вираженості дисліпідемії та рівня інсулінорезистентності встановлено (табл 6.2), що ці фактори є більш значущими для пацієток з АГЕ, а ніж для жінок з фізіологічним станом ендометрія або ГПЕ без атипових змін. Поясненням цього може бути глибина дизрупції регуляторних механізмів як на рівні клітинного циклу *in situ*, так й на системному рівні. Дійсно, як показали дослідження вітчизняних авторів при АГЕ має місце стійке порушення імуні-гуморальних механізмів.



Із представлених даних слідує, що експресія Hif-1 $\alpha$  корелює із ІМТ ( $r=0,73$ ), ЗХ ( $r=0,65$ ), ТГ ( $r=0,69$ ), індексом НОМА ( $r=0,71$ ), кількістю абортів в анамнезі ( $r=0,58$ ) та рівнем глюкози ( $r=0,55$ ) натще. Наведені фактори є частково керованими, тобто виникненню гіпоксичних станів у перименопаузальному періоді можна запобігти змінюючи, в тому числі, стиль життя, моніторинг стану (модифікація дієти, достатня фізична активність).

Таблиця 6.2

Кореляційні залежності Hif-1 $\alpha$  від різних чинників ризику

Показники	ІМТ	ЗХ	ТГ	Глю коза	НОМА -IR	Кількість абортів	Лейко цити	E <sub>2</sub>
Hif-1 $\alpha$	0,73	0,65	0,69	0,55	0,71	0,58	0,23	-0,32

В результаті проведеного аналізу, кореляція з кількістю лейкоцитів у крові та вмістом естрадіолу виявилася незначущою.

При більш детальному розгляді зазначених вище показників встановлено, що прояви дисліпідемії та інсулінорезистентності були більш вираженими у жінок пери- та постменопаузального віку з ГПЕ та АГЕ. У зв'язку з цим доцільно проаналізувати патогенетичні зв'язки між хронічною гіпоксією та порушеннями ліпідного обміну, які зв результатами проявляються у більш пізній віковій категорії.

На сучасних етапах наукового дослідження, значна роль гіпоксії у патогенезі багатьох захворювань є беззаперечною. В умовах хронічної гіпоксії зростає експресія Hif-1 $\alpha$  і відбувається перепрограмування важливих елементів клітинного метаболізму [99,157,171,438]. Експресія Hif-1 $\alpha$  також залежить від інтенсивності гідроксилування залишку аспарагіну в С-кінцевому транс-активаційному домені, що перешкоджає зв'язуванню Hif-1 $\alpha$  з коактиваторами p300 та CBP, яка регулюється фактором, що інгібує Hif-1 $\alpha$  [134,180,286]. Гідроксилування проліну та аспарагіну пригнічується саме в гіпоксичних умовах, що призводить до швидкого накопичення Hif-1 $\alpha$  [51,134,129,375]. Згодом Hif-1 $\alpha$  гетеродимеризується з Hif-1 $\beta$ , а комплекс зв'язується з гіпоксично

чутливими елементами у промоторних областях генів-мішеней, що в свою чергу веде до накопичення коактиваторів фактора [145,147,265]. На додаток до гіпоксії, накопичення Hif-1 $\alpha$  також може бути викликане стимуляцією факторів росту, мутаціями генів та проміжними метаболітами, зокрема фумаратом та сукцинатом [18,268,276,320]. Як видно з наведеного рисунку 6.5 зростання експресії Hif-1 $\alpha$  веде до змін всмоктування жовчних кислот у кишечнику, впливає на транспорт ліпідів, окиснення та синтез ВЖК, ТГ, ФЛ й стеролів.

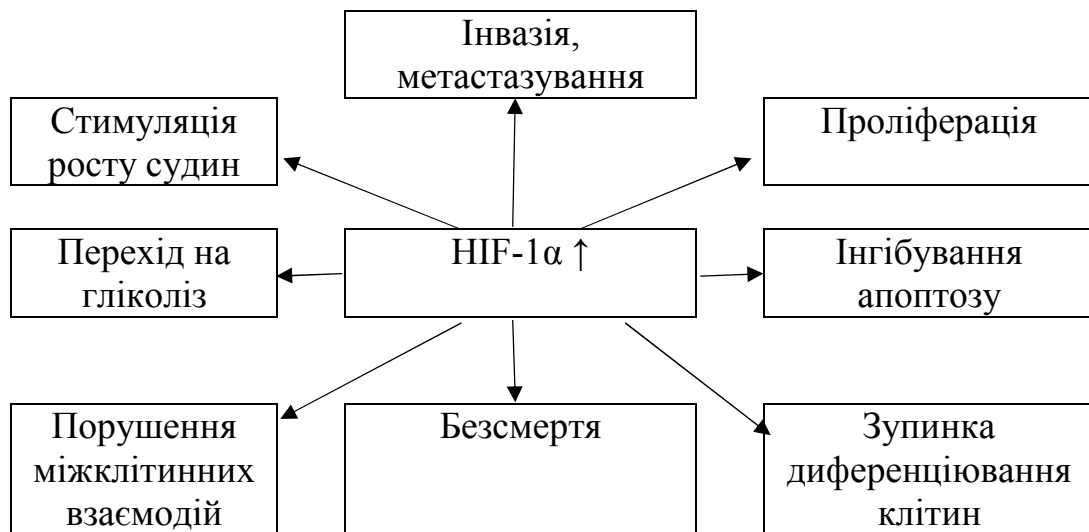


Рисунок 6.5 Процеси, що стимулює зростання HIF-1 $\alpha$  в клітинах ендометрія

В роботах останім часом повідомлялося, що Hif-1 $\alpha$  регулює транскрипцію сотень генів, які регулюють енергетичний обмін та васкуляризацію [165,312,349]. Роль Hif-1 $\alpha$  у метаболізмі глюкози добре встановлена [18,120,180]. Більшість генів, що включають поглинання глюкози та гліколіз, безпосередньо регулюються Hif-1 $\alpha$  [46,286,294,375]. Недавні дослідження показали, що Hif-1 $\alpha$  також відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів [134,188,249]. В даний час наше розуміння Hif-1 $\alpha$  у регуляції ліпідного обміну відстає від розуміння метаболізму глюкози. Ліпіди, структурно та функціонально важливі для всіх організмів, є не лише одним з основних компонентів клітинних мембранних систем, але й джерелом накопичення енергії. Більше того, сигнальні молекули, такі як простагландин E<sub>2</sub>, гідроксіеїкозатетреснова кислота та стероїдні

гормони, синтезуються з ліпідів. В наших дослідженнях більше інтересу представили механізми впливу Hif-1 $\alpha$ , пов'язані з порушенням регуляції ліпідного обміну. З огляду на ймовірні впливи Hif-1 $\alpha$  на синтез ВЖК у циклі Кеннеді можна припустити, що наявність метаболічного синдрому та дисліпідемії можуть бути наслідком хронічної гіпоксії. З іншого боку, наявність порушень ліпідного обміну може впливати як на мікроциркуляцію так й на експресію генів, які регулюють активність Hif-1 $\alpha$ . Натомість, після активації експресії Hif-1 $\alpha$  виникає можливість стимуляції експресії генів, які відповідають за перекисне окислення ліпідів.

Механізми впливів Hif-1 $\alpha$  не обмежуються лише задіянням на інтенсивність окислення ліпідів. Синтез жирних кислот *de novo* починається з ацетил-коферменту А (Ac-CoA), який генерується переважно з глюкози через цикл трикарбонної кислоти (ЦТК) в мітохондріях, цитратному човнику та завдяки АТФ-цитрат-ліази в цитозолі. При гіпоксичному стані клітини перетворюють глюкозу в лактат і ЦТК в основному відключається від гліколізу [66,134,180,243], тим самим спрямовуючи вуглець глюкози на синтезу жирних кислот. В роботах дослідниками було виявлено, що гіпоксичні пухлинні клітини підтримують проліферацію, запускаючи цикл ЦТК у зворотному напрямку. У цих клітинах джерело вуглецю для Ac-CoA та жирних кислот переходило з глюкози на глютамін. Цей гіпоксичний потік від глютаміну до жирної кислоти є опосередкований відновним карбоксилюванням отриманого з глютаміну  $\alpha$ -кетоглутарата [93,157,215,265].

Редукційне карбоксилювання глютаміну є частиною метаболічного перепрограмування, пов'язаного з Hif-1 $\alpha$ . Утворений при метаболізмі глютамата  $\alpha$ -кетоглутарат редуційно карбоксилюється цитозольною ізоцитратдегідрогеназою 1 (IDH1) [276,314] та мітохондріальною ізоцитратдегідрогеназою 2 (IDH2) з утворенням ізоцитрату [147,180,268,270], який потім можна ізомеризувати в цитрат – основний компонент ЦТК. Комбінована дія IDH1 та IDH2 була необхідною та достатньою для впливу на зворотний потік ЦТК. Цитрат перетворюється на Ac-CoA за допомогою АТФ-

цитратної ліази в цитозолі. Конститутивна активація Hif-1 $\alpha$  рекапітулює переважний відновлювальний метаболізм одержуваного глютаміном  $\alpha$ -кетоглутарата навіть у нормоксичному стані [157,276,367]. Це регулювання за допомогою Hif-1 $\alpha$  зворотного циклу ТЦК відбувається частково через індукуючий вплив PDK1. При зменшенні PDK1 відбувається пригнічення відновного карбоксилювання [23,255,300].

Таким чином, одержані дані досліджень свідчать про те, що Hif-1 $\alpha$  відіграє важливу роль у ліпідному обміні і підтверджує раніше висловлену гіпотезу, що Hif-1 $\alpha$  сприяє накопиченню ліпідів. Тим не менше, залишається багато питань. Hif-1 $\alpha$ , як головний фактор транскрипції, може впливати на значну кількість генів, які прямо чи опосередковано беруть участь у ліпідному обміні. Hif-1 $\alpha$  відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози. Інгібування GLUT3, гена-мішені Hif-1 $\alpha$ , може суттєво зменшити як поглинання глюкози, так і індукований гіпоксією синтез ліпідів *de novo* у макрофагах, що походять від моноцитів людини [67,145,167,418]. PGAM1, індукований гіпоксією, каталізує оборотну реакцію 3-фосфогліцерату (3-PGA) до 2-фосфогліцерату (2-PGA) у гліколітичному шляху. Інгібування PGAM1 призводить до суттєвого зниження гліколізу та синтезу ліпідів *de novo* у ракових клітинах [83,200,321,403]. Таким чином, порушення метаболізму глюкози може поєднуватися з порушеним метаболізмом ліпідів при хронічній гіпоксії. Однак виникає питання – які саме механізми лежать в основі порушень ліпідного обміну у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія? Чи можуть порушення у гормональній регуляції та зміни в рецепторному апараті ендометрія бути індуковані безпосередньо хронічною гіпоксією? Чи більш важливим є залучення додаткових механізмів, в запуску яких гіпоксія є важливим але не є єдиним чинником?

Для відповіді на ці питання необхідно проаналізувати особливості експресії інших біологічно активних сполук в ендометріальній тканині жінок в різних вікових категоріях як з фізіологічним перебігом оваріально-

менструального циклу, так й з проліферативними змінами, характерними для ГПЕ та АГЕ.

## 6.2 Експресія VEGF у жінок різного віку із різним функціональним станом ендометрія

Процеси ангиогенезу можуть бути безпосередньо індуковані тканинною гіпоксією. Як показали наші спостереження (табл 6.3) для всіх клінічних груп є характерним зниження експресії VEGF з віком, максимально виражене у жінок із фізіологічними змінами ендометрія (групи контролю).

Звертає на себе увагу зростання дисперсії показника. Значна неоднорідність вибірки може пояснюватися наявністю пацієнтів, які мають коморбідну патологію, яка впливає на процеси ангиогенезу, в тому числі через нитрергічні системи (захворювання ССС, ендокринної системи, ревматологічна патологія).

Таблиця 6.3

Експресія VEGF у жінок різного віку в залежності від функціонального стану ендометрія (M±m)

	Пізній репродуктивний вік	Перименопаузальний вік	Постменопаузальний вік
Контроль, у.о.а.	3,20±0,08	3,04±0,09	2,08±0,03*
ГПЕ, у.о.а.	3,29±0,10	3,43±0,09	2,93±0,09
АГЕ, у.о.а.	3,40±0,10	3,51±0,10	3,14±0,15

Примітка\*відмінності з рівнем експресії у репродуктивному віці є статистично значущими (p<0,05).

Загалом, у пацієток контрольної групи пізнього репродуктивного віку експресія VEGF склала в середньому (3,20±0,08) у.о.а., перименопаузального віку - (3,04±0,09) у.о.а., а постменопаузального – (2,08±0,03) у.о.а. Серед пацієток з ГПЕ пізнього репродуктивного віку показник в середньому складав

( $3,29 \pm 0,10$ ) у.о.а., перименопаузального – ( $3,43 \pm 0,09$ ) у.о.а., постменопаузального – ( $2,93 \pm 0,09$ ) у.о.а. У хворих на АГЕ репродуктивного віку показник складав в середньому ( $3,40 \pm 0,10$ ) у.о.а., перименопаузального – ( $3,51 \pm 0,10$ ) у.о.а., постменопаузального – ( $3,14 \pm 0,15$ ) у.о.а. ( $p < 0,05$ ). Як було представлено в ретроспективному аналізі, що в розвитку патологічного стану ендометрія являється перименопаузальний період, з якого в суттєвій мірі розвивається ГПЕ, АГП та можливий початок прояву онкогенезу.

При співставленні діапазонів значень експресії VEGF у різних групах (рис. 6.6), встановлено, що основний масив відповідає інтервалу (1,5-4,5) у.о.а. При цьому найменші значення експресії були притаманні жінкам без гіперпластичних змін ендометрія.

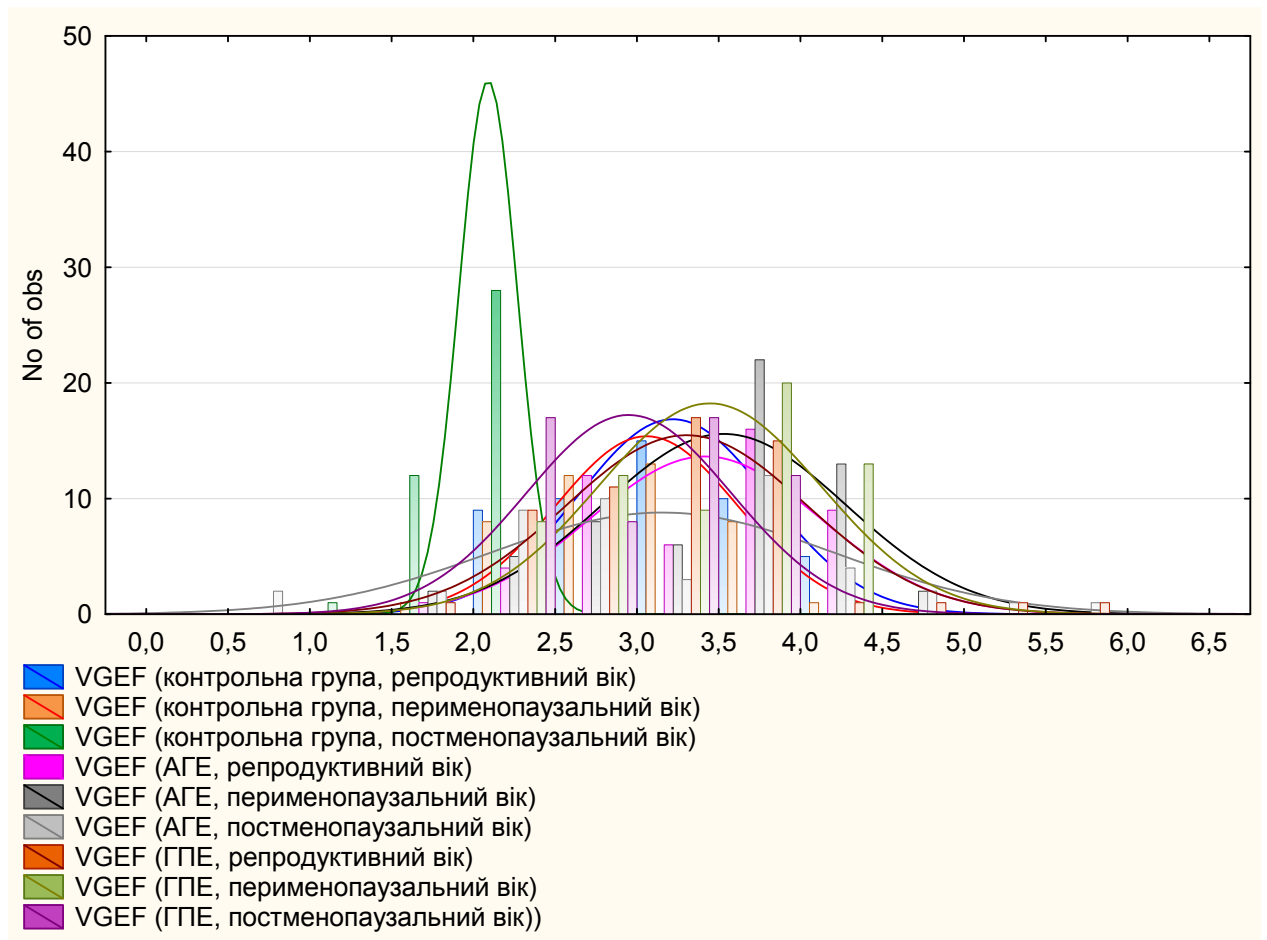


Рисунок 6.6 Розподіл значень експресії VEGF у групах порівняння (у.о.а.)

Дійсно, за даними літератури активація ангиогенезу відбувається після менструації, коли ендотеліоцити з ушкоджених під час менструальної кровотечі артеріол та венул починають продукувати біологічно активні субстанції, які

рекретують інші клітини, в т.ч. періцити внаслідок чого утворюються нові судини [52,155,416]. VEGF діє через свої рецептори flt (VEGF-R1) та KDR (VEGF-R2) через два сигнальних білки-ангіопоетини, які з'єднуються зі специфічним ендотеліальним рецептором тирозиукінази [165,207,329,305]. Різниця в ефектах стимуляції різних рецепторів до VEGF полягає у тому, що ендотеліальний рекрутинг та клітинна проліферація здебільшого залежить від VEGF-R2, а утворення тубулярних структур та індукція щільних з'єднань між клітинами ендотелію – від VEGF-R1. Слід зазначити, що на відміну від інших відомих факторів ангіогенезу експресія VEGF більш тісно пов'язана із гіпоксичними змінами у ендометрії [122,172,193].

При детальному аналізі змін експресії VEGF з віком у жінок із різним функціональним станом ендометрія (рис. 6.7-6.9), встановлено, що як правило інтенсивність ангіогенезу в ендометрії у більш старших жінок знижується. При цьому спостерігається зворотня кореляція між товщиною ендометрія за даними УЗД та реєстрованою експресією VEGF.

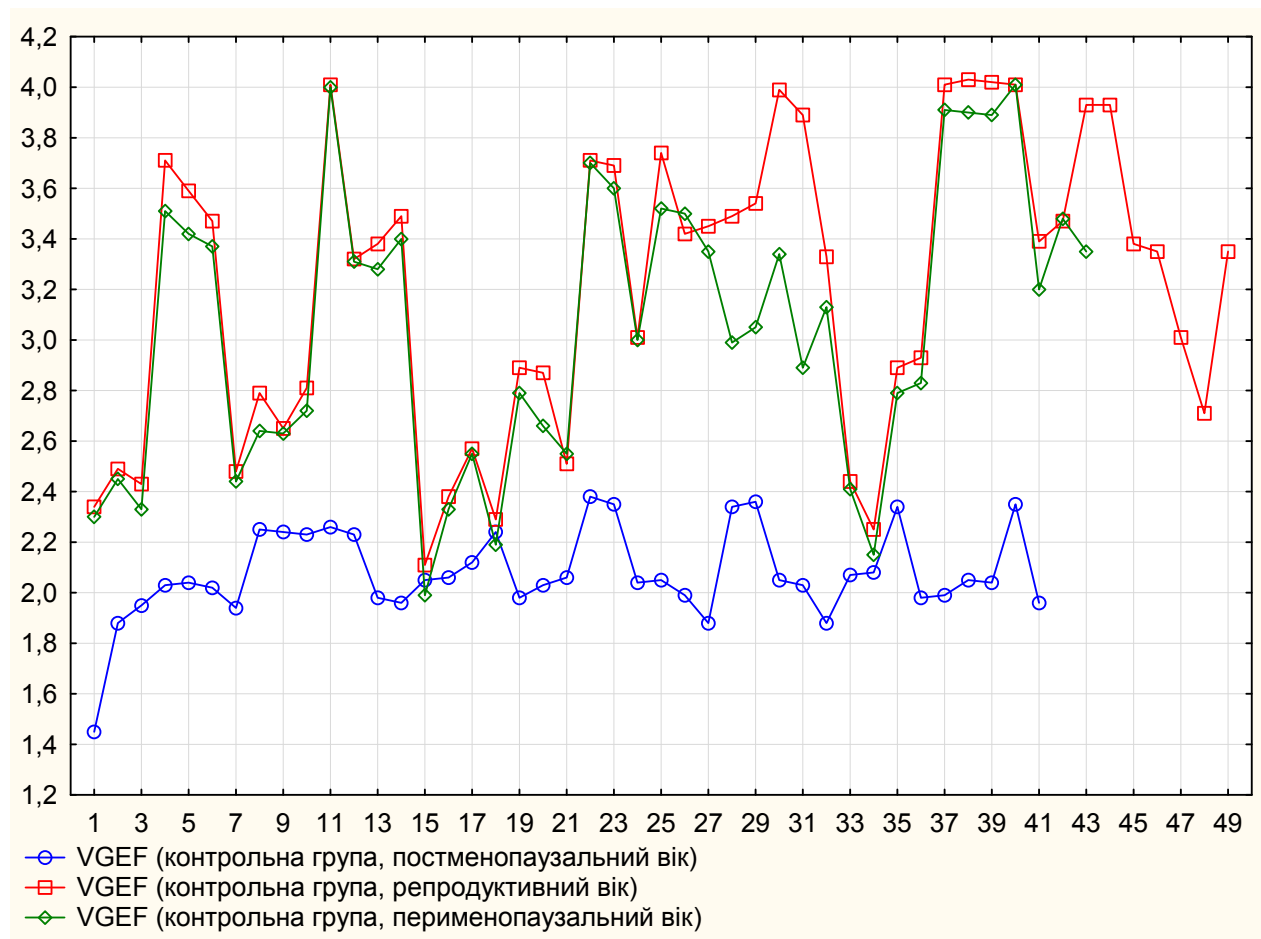


Рисунок 6.7 Динаміка експресії VEGF у жінок з фізіологічним станом ендометрія (у.о.а.)

З поглибленням проліферативних змін в ендометрії спрямованість вікових змін експресії VEGF залишається, але вона є менш вираженою (рис. 6.7 та 6.8).

З наведених рисунків видно, що діапазон коливань значень експресії є найбільшим для жінок з ГПЕ та АГЕ, переважно за рахунок випадків підвищення показника до (3,5-6,0) у.о.а. Досить часто зниження оксигенації ендометрія супроводжується для компенсації підвищенням ангіогенного фактору, хоча подальші дослідження свідчать іноді про іншу реакцію.

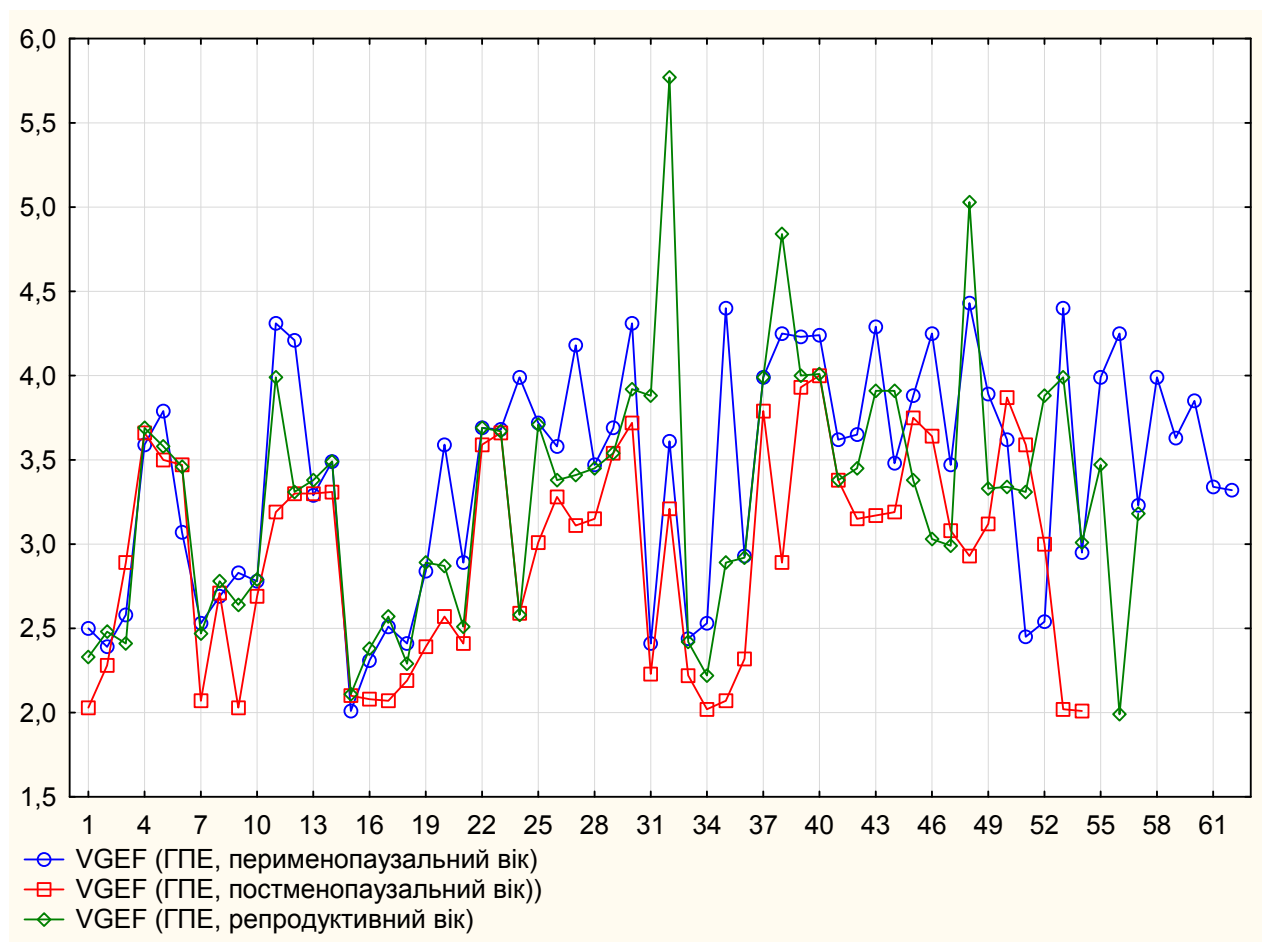


Рисунок 6.8 Динаміка експресії VEGF у жінок з ГПЕ (у.о.а.)

Аналіз представлених даних підтверджує, що при ГПЕ наявність ангіогенного фактору VEGF, як маркеру, що може проявлятися підсиленням проліферативних змін в тканині ендометрія, цікавим може виявитись прогноз



даних змін при їх рецидуванні в ендометріальній тканині, а також при можливій малігнізації. Таким чином, встановлено зростання VEGF при гіпоксичних станах в ендометріальній тканині, особливо дані процеси проявляються при ГПЕ.

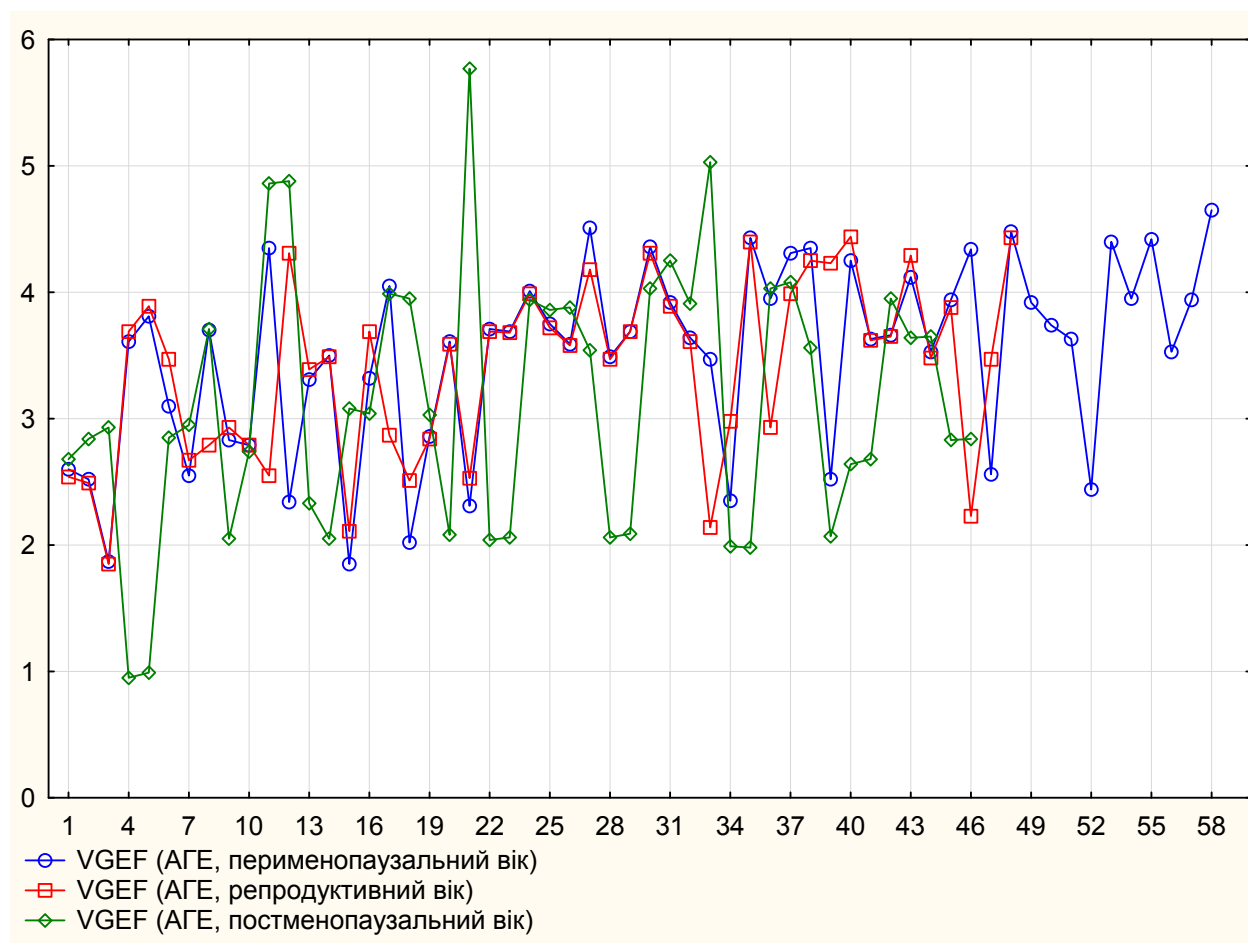


Рисунок 6.9 Динаміка експресії VEGF у жінок з AGE (у.о.а.)

Достатня перфузія тканин з адекватним постачанням її клітин киснем та поживними речовинами є необхідною для життєдіяльності. Одним з адаптивних механізмів до гіпоксії є ангиогенез. Водночас, надмірна активність ангиогенезу може призводити до погіршення мікроциркуляції [171,148,193,334].

В деяких роботах доведено, що  $E_2$  безпосередньо регулює транскрипцію гена VEGF в клітинах ендометрія та в клітинах лінії аденокарциноми Ishikawa. За даними цих дослідників, індукована естрадіолом транскрипція гена залежить від ER і активується за допомогою варіанту ERE, локалізованого  $\approx 1,5$  кб вище від початку стадії транскрипції VEGF. Сайт-спрямований мутагенез цієї ERE при цьому повністю скасовує індуковану  $E_2$  експресію гена VEGF, підтверджуючи

функціональну значимість цього єдиного мотиву. Відповідно, можна очікувати, що у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія має відзначатися тісний кореляційний зв'язок між рівнем  $E_2$  та VEGF. Втім, одержані нами дані спростовують це твердження – коефіцієнт кореляції між цими показниками дорівнював  $r=0,22$  ( $p>0,05$ ).

Поясненням цього феномену може бути наступне. В ендометрії людини мРНК VEGF починає збільшуватися в фазі середньої проліферації і досягає максимуму в пізньому проліферативному та секреторному ендометрії [155,193,207,315]. Починаючи з пізньої фази проліферації, під впливом продукції естрадіолу яєчників у циклічному ендометрії розвивається складне субепітеліальне капілярне сплетіння [138,193,204]. Ендотеліальні клітини капілярів ендометрія також виявляються найбільш мітогенно активними в тканинних експлантатах під час цієї фази циклу при дії тимідину [214,320,367]. Морфометричні дослідження особливостей ангиогенезу у пацієток з ГПЕ та АГЕ вказують на значні зміни в проліферації ендотеліальних клітин у різних регіонах матки. Аналіз зразків біоптатів одержаних при гістеректомії показав, що індекс проліферації ендотеліальних клітин значно підвищений у функціональному шарі порівняно із базальним [131,135,166,219]. Таким чином, доцільним є співставлення активності VEGF не з загальним рівнем  $E_2$  у різні фази менструального циклу, а насамперед із станом рецепторного апарату ендометрія.

Натомість, при співставленні спрямованості динаміки експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF одержані дані які свідчать про певну співзалежність цих показників. При цьому сила кореляційного зв'язку варіювала від слабкої до середньої (рис 6.10-6.18).

Представлені клінічні дослідження та анамнестичні дані у жінок груп обстеження (розділ 4) підтверджують наявність певних станів у даної когорти жінок, слід враховувати аборти, пологи, розвиток патології ССЗ, наявність проліферативних процесів в органах малого тазу, що представляє дозволити зробити припущення про наявність порушень локального, а в більшості випадків і системного ангиогенезу.

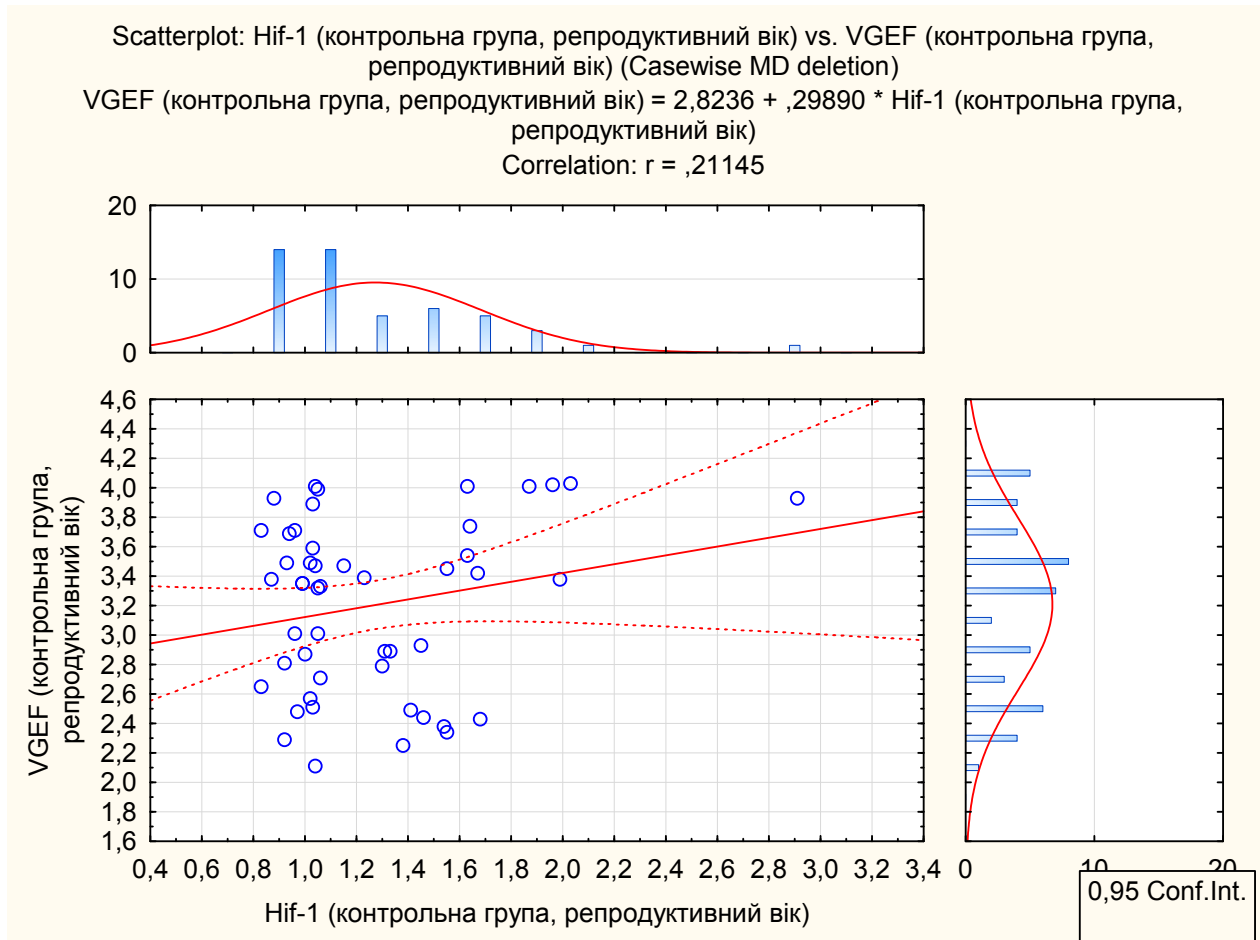


Рисунок 6.10 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок пізнього репродуктивного віку з фізіологічним станом ендометрія

Так, у практично здорових жінок з фізіологічним станом ендометрія пізнього репродуктивного віку (I група) ці показники практично не корелювали ( $r=0,21$   $p>0,05$ , рис 6.9). Так само не було значущої кореляції між зазначеними показниками у практично здорових жінок перименопаузального віку, віднесених до IV клінічної групи ( $r=0,25$   $p>0,05$ , рис 6.10). У більш старших жінок з фізіологічними змінами ендометрія (група VIII) без ознак гіперплазії сила зв'язку була ще меншою -  $r=0,16$   $p>0,05$  (рис 6.11), таким чином, при фізіологічному ангиогенезі зростання, розподіл судин в тканині ендометрія підпорядковані чіткій ієрархії, порушення, що виникають при патологічних процесах змінюють артеріоли, капіляри, венули в тканині.

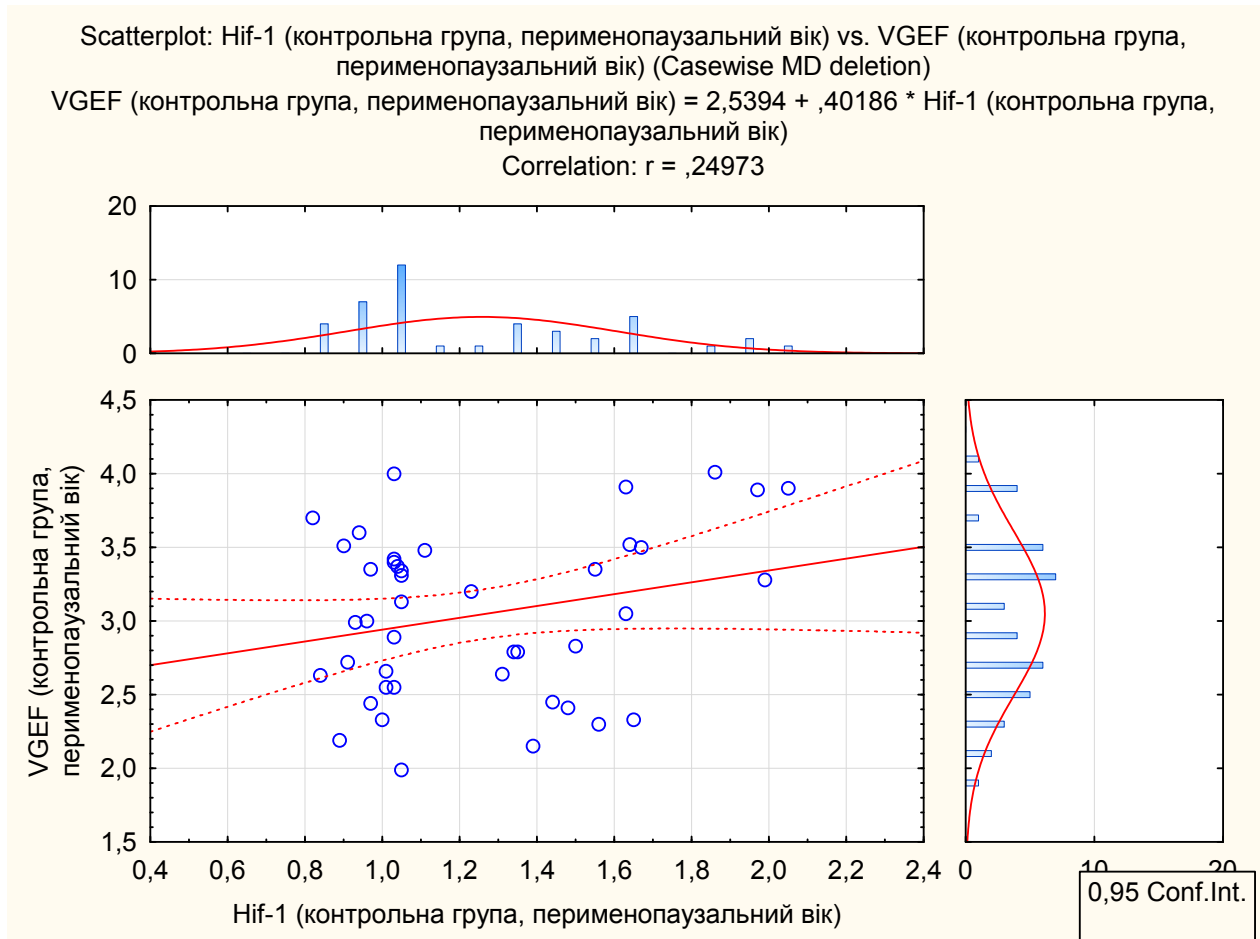


Рисунок 6.11 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок перименопаузального віку з фізіологічним станом ендометрія

В результаті проведеного аналізу даних при співвідношеннях Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок з фізіологічним ендометрієм в перименопаузальному періоді було підтверджено наявність залежності при фізіологічних змінах в ендометрії й рівнем ангиогенезу, проте існує чіткий зв'язок між рівнем гіпоксичного стану й розвитком ангиогенних змін на рівні VEGF в тканині ендометрія. Зростання Hif-1 $\alpha$  в більшості випадків супроводжується збільшенням VEGF компенсаторно, лише рівні на даних етапах можуть бути різними в залежності від стадії змін в ендометрії, а також можливо і від загального або місцевого ангиогенного фактору.

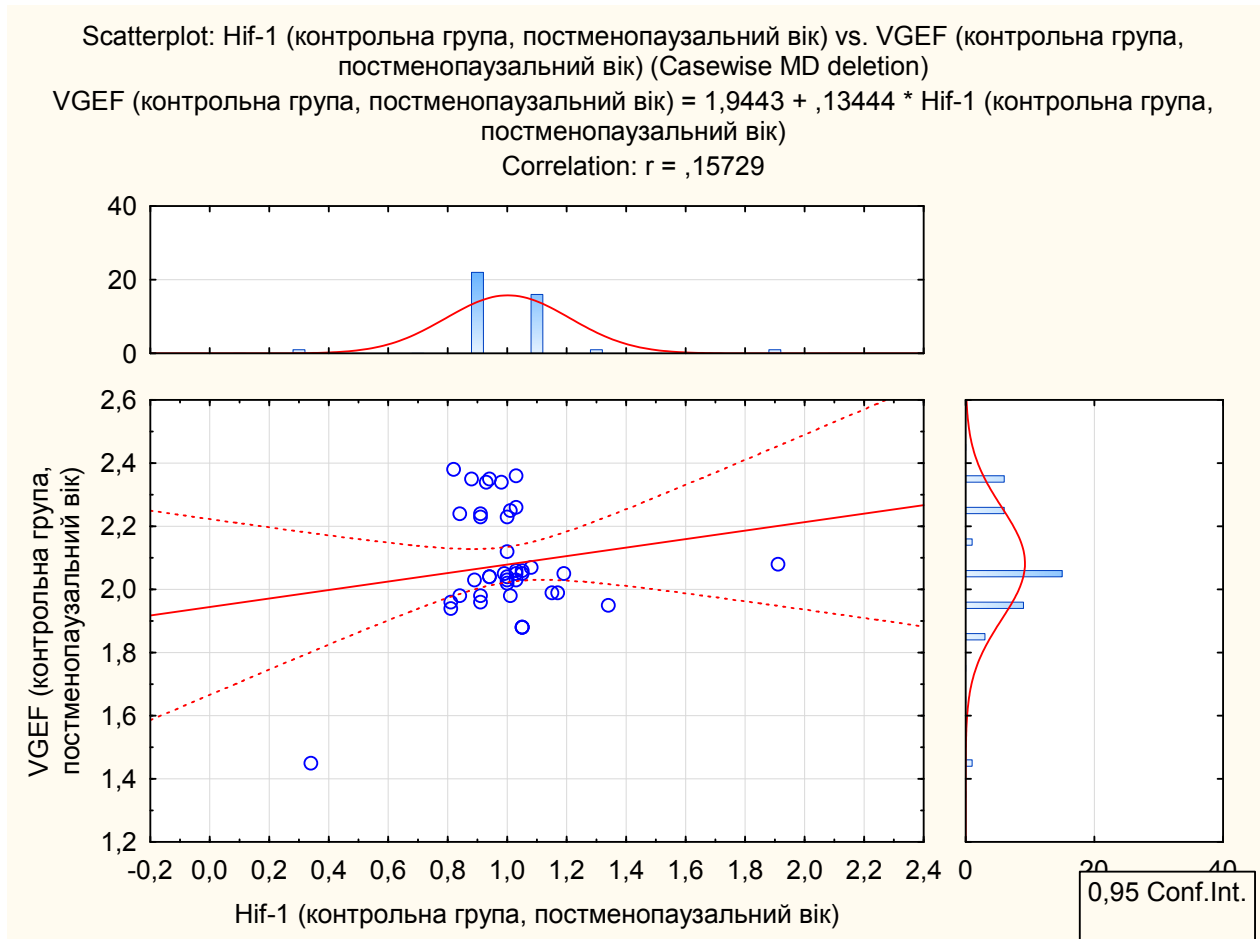


Рисунок 6.12 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок постменопаузального віку з фізіологічним станом ендометрія

Таким чином, у нормі процеси експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF є незалежними, що втім не виключає спільних патогенетичних вузлів при розвитку патології. У хворих з АГЕ пізнього репродуктивного віку (рис. 6.12) зареєстрований слабкий зворотній зв'язок між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF ( $r=-0,11$   $p>0,05$ ), так само як й у жінок з АГЕ перименопаузального віку (рис. 6.13) -  $r=-0,18$   $p>0,05$ . Натомість у пацієток з АГЕ постменопаузального віку відзначався кореляційний зв'язок середньої сили -  $r=0,39$   $p<0,05$  (рис 6.14), що спрямовує на наявність відсутності певної компенсаторної сили при виявленні АГЕ, можливо перші початкові етапи пов'язані з порушенням необхідної компенсації для встановлених механізмів.

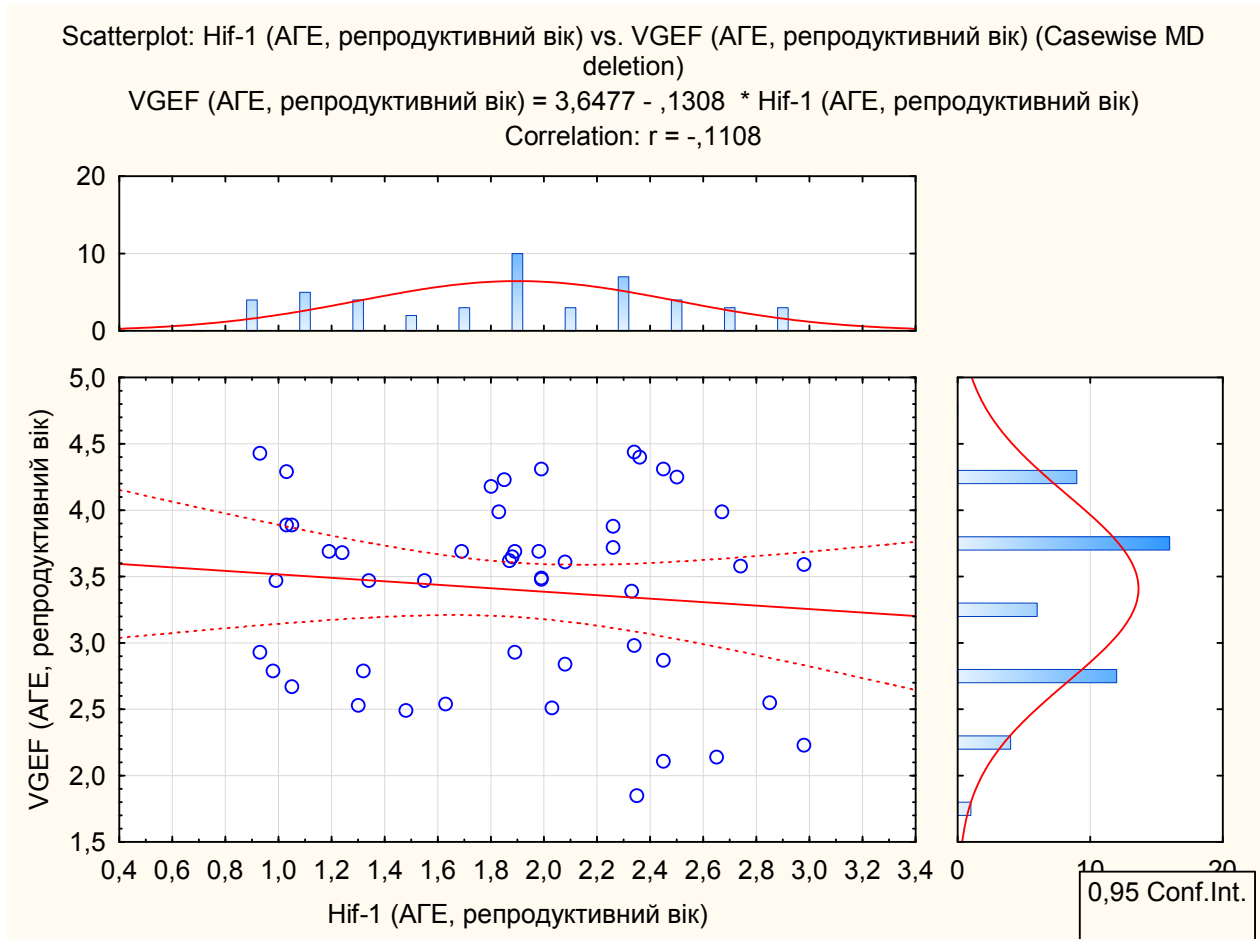


Рисунок 6.13 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок пізнього репродуктивного віку з АГЕ

Такий синергізм може пояснюватися залученням додаткових стимулів ангиогенезу, індукованих гіпоксією, в тому числі мітогенних. З іншого боку, не можна виключати й тієї обставини, що вираженість гіпоксії у тканині ендометрія при АГЕ є більш значною, відповідно й вплив Hif-1 $\alpha$  та експресію VEGF є більш потужним.

В розвитку ГПЕ та АГЕ важливе значення мають не лише імуногістохімічні показники, зміна рецепторного статусу ендометрія при зниженні або відсутності реалізації антипроліферативного впливу прогестерону, що як наслідок призводить до порушень ангиогенезу та проліферативних змін. Отримані наші результати дозволяють більш точно прогнозувати перебіг захворювання та визначити перспективу лікувальної тактики. Можливе застосування з диференційованим підходом антиангіогенних факторів, на тлі

підвищеної оксигенації тканини у пацієнтів з ГПП може бути патогенетично обґрунтованим.

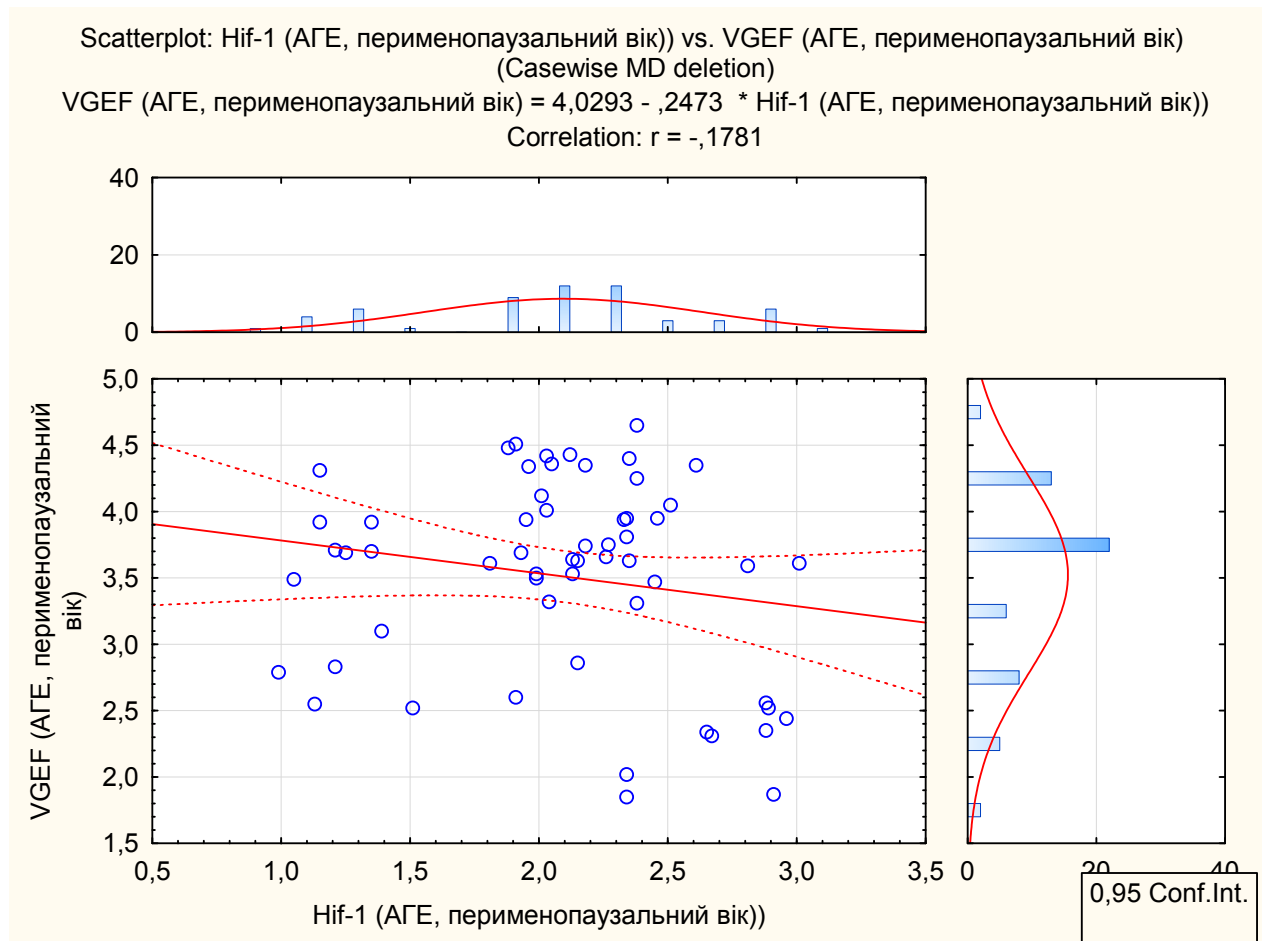


Рисунок 6.14 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок перименопаузального віку з АГЕ

Визначення зростання проліферативних змін в перименопаузальному періоді, спрямовує пошуки, які окрім гормонального впливу визивають зміни, що призводять до росту проліферативних порушень ендометріальної тканини. Гіпоксичні зміни в тканині здатні запустити як оздоровчі так і небезпечні процеси в ендометрії. Hif-1 $\alpha$  здатен синтезуватися клітиною в постійному режимі, але при порушеннях оксигенації клітини він може поєднуватися з іншими факторами і впливає на подальші процеси.

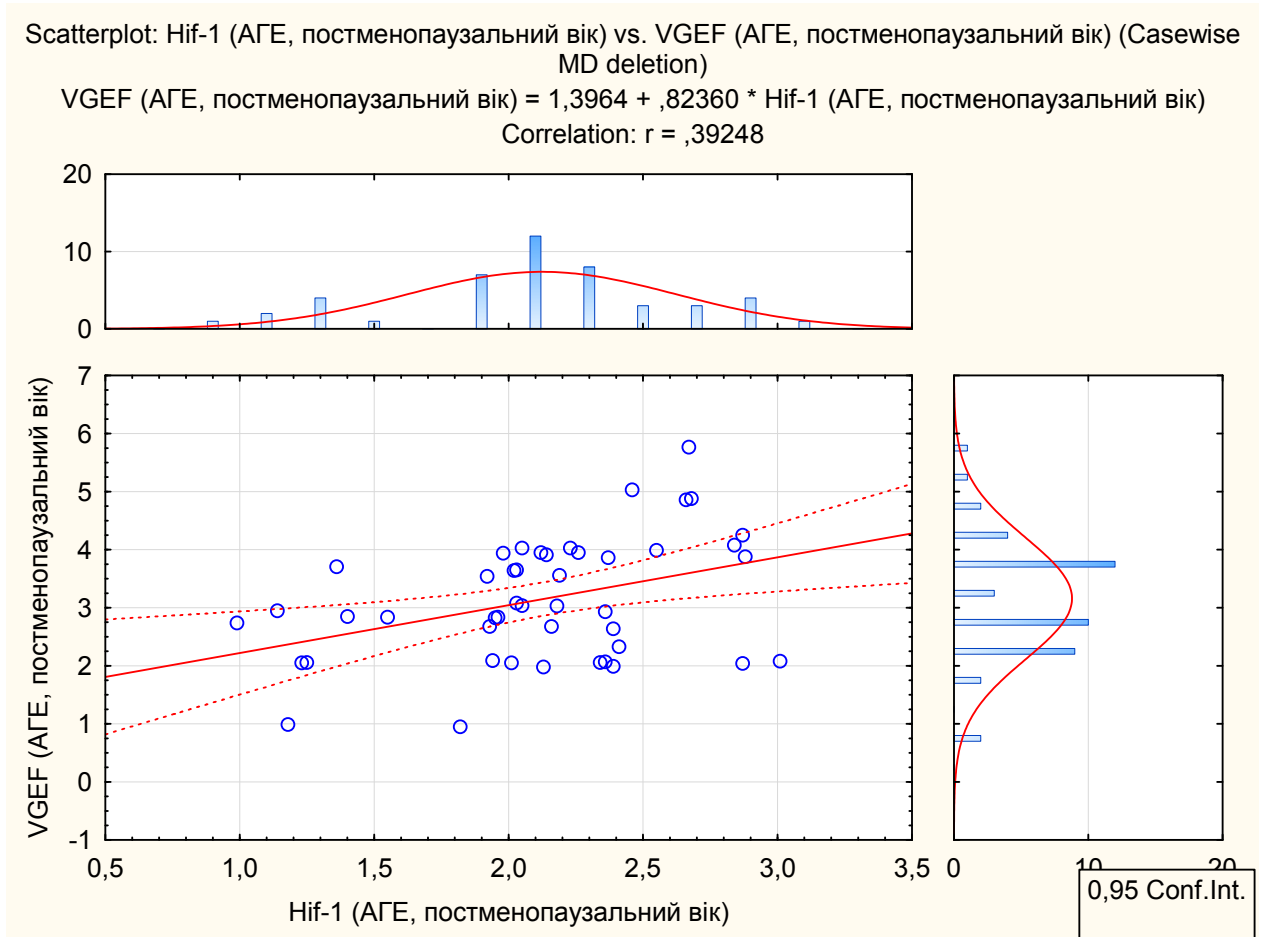


Рисунок 6.15 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок постменопаузального віку з АГЕ

У пацієток з ГПЕ були виявлені дещо інші співзалежності (рис. 6.16-6.18). Так, у хворих пізнього репродуктивного віку значущих кореляційних зв'язків не виявлено -  $r=0,08$  ( $p>0,05$ ), так само як й у пацієток перименопаузального віку –  $r=-0,01$  ( $p>0,05$ ) та постменопаузального віку –  $r=0,06$  ( $p>0,05$ ). Управління достатнім рівнем кисню в організмі досить важлива частина життя на рівні клітини та тканини як в нормі, так і при патології. Своєчасна діагностика та диференційований підхід до тактики при виявленні проліферативних процесів в ендометрії, з використанням Hif-1 $\alpha$  та VEGF являються маркерами спроможності оцінки прогнозу перебігу.



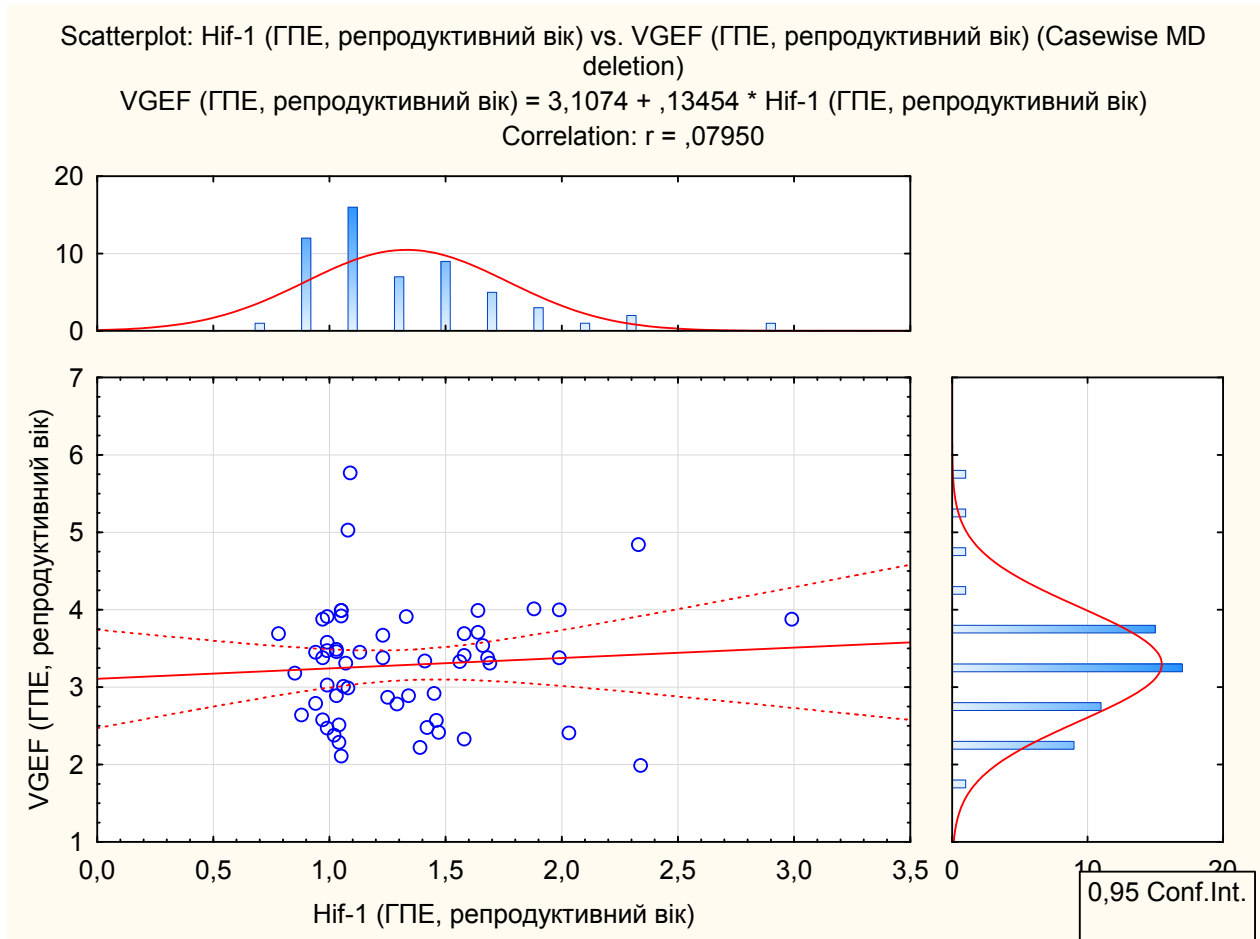


Рисунок 6.16 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок пізнього репродуктивного віку з ГПЕ

Проліферативні процеси в ендометріальній тканині в пізньому репродуктивному періоді мають досить загальні компенсаторні властивості, що було підтверджено при проведенні ретроспективного аналізу, наявність патологічних процесів рідко супроводжувалась наявністю АГЕ, та не було виявлено епізодів появи аденокарциноми ендометрія, що було підтверджено нами при проведенні молекулярно-генетичного аналізу. При виникненні гіпоксичного стану ангіогенна готовність виникає спроможньо й компенсує порушення кисню на тканинному рівні.

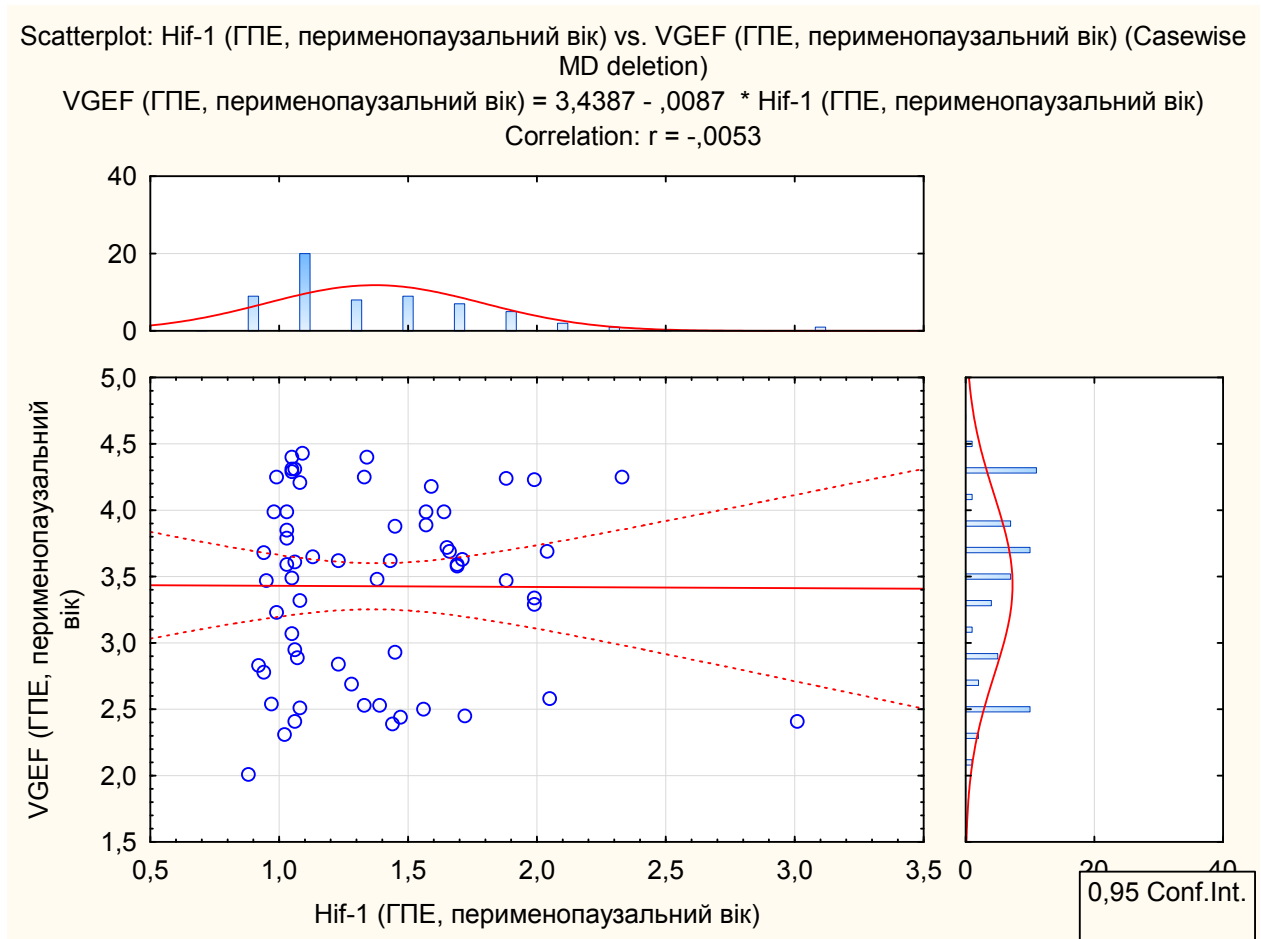


Рисунок 6.17 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок перименопаузального віку з ГПЕ

Подальший аналіз даних був спрямований на пошук патологічних змін при виникненні ГПЕ в перименопаузальному періоді, який показує виражені зміни оксигенації тканини ендометрія по рівню Hif-1 $\alpha$  та особливості ангіогенної реакції по рівню VEGF. В даному періоді, загальні системні зміни організму впливають досить суттєво на тканинні та клітинні процеси, оскільки в даному періоді відбувається запуск інших соматичних захворювань й системна реакція обумовлена в більшому ступені змінами загального характеру, що підтверджує стан організму як загальної цілої системи, яка регулюється багатьма факторами впливу, визначення впливу даних факторів являється перспективним для визначення прогнозу захворювання.

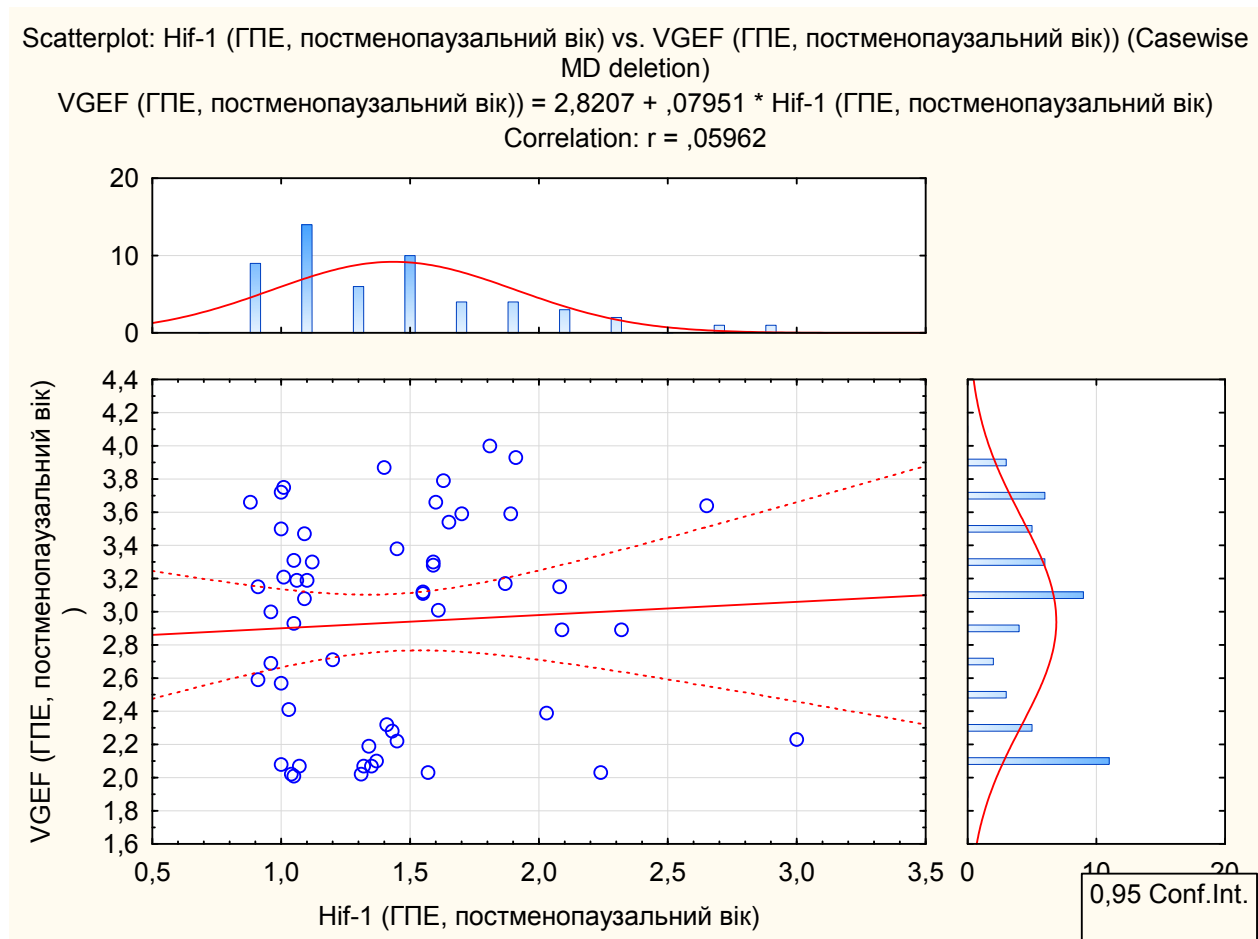


Рисунок 6.18 Кореляційні залежності між показниками експресії Hif-1 $\alpha$  та VEGF у жінок постменопаузального віку з ГПЕ

Таким чином, найбільш значущим для збільшення інтенсивності ангиогенезу фактор хронічної гіпоксії є саме для пацієток з АГЕ постменопаузального віку, відповідно саме у цієї категорії хворих можна очікувати максимальний ризик малігнізації, що було отримано в результаті ретроспективного аналізу.

Рівень концентрації VEGF в ендометріальній тканині, як індуктора ангиогенезу, підвищений при гіперпластичних процесах ендометрія. Значним ростом показника відзначаються процеси атипової гіперплазії, особливо в постменопаузальному періоді.

Визначення концентрації VEGF при ендометріальних проліферативних процесах може бути перспективним маркером діагностики ризику розвитку атипових станів та перспективи їх прогнозу, особливо при співвідношенні з

іншими маркерами, що характеризують молекулярно-генетичні або імуногістохімічні клітинні показники.

Гіпоксія та її співвідношення з маркерами ангиогенезу може нести певне перспективне значення. Оскільки при розвитку патологічних станів розвивається на певному етапі гіпоксичний стан, то компенсація виникає за рахунок підсилення ангиогенезу, та покращення трофіки тканини. При певних станах, в результаті порушення тканинних процесів, можливо метаболічних, зміни в ангиогенезі знижуються при підвищенні гіпоксії, що може провокувати атипові порушення.

Дослідження в цьому напрямку являються досить актуальними як в розробці фундаментальних аспектів патогенезу розвитку раку ендометрія, так і в напрямку створення нових препаратів терапії, спрямованих на молекулярні ростові мішені й відповідні компоненти ангиогенного шляху розвитку пухлини.

### 6.3 Експресія IGF у формуванні патоморфологічного субстрату гіперпластичних процесів ендометрія

Як вже зазначалося вище, в розвитку гіперпластичних процесів, певну роль відіграє гіперестрогенія, порушення сприйнятливості ендометрія, неадекватна реакція клітин ендометрія на зовнішні впливи [97,271,419]. Загальною характеристикою всіх вищезазначених процесів, що ведуть до трансформації клітин, являється гіпоксичний стан [171,242,298,375]. Внутрішньоклітинна гіпоксія значно погіршує прогноз захворювання, посилюючи експресію фактора індукції гіпоксії Hif-1 $\alpha$  [64,430,438]. Зростання активності Hif-1 $\alpha$  сприяє адаптації клітин в гіпоксичних умовах за рахунок збільшення проліферації клітин, неоваскуляризації, активації механізмів, які пригнічують активність апоптозу [18,134,219,232].

Іншим фактором, тісно пов'язаним з гіпоксією, є інсулінорезистентність (ІР) [271,242,338,430]. На думку деяких авторів, ІР є найважливішим адаптаційним механізмом організму. Передбачається, що причиною існування ІР

є постійна потреба організму в пластичних та енергетичних речовинах, які організм отримує переважно з власних депо. У молодому здоровому організмі в стані спокою або нормальної діяльності феномен ІР відсутній, але з віком адаптивна роль ІР зростає [57,146,214,362].

Вплив інсуліну на генетичний апарат клітини модулюється внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози. Селективність впливу гормону на окремі гени, ймовірно, зумовлена існуванням спеціальних чутливих до інсуліну елементів ДНК, які трансактивують промотори таких генів [54,193,203,222]. Мітогенний ефект - найповільніший ефект інсуліну. Передбачається, що в ряді клітин цей ефект реалізується завдяки взаємодії гормону з рецепторами інсуліноподібних факторів, тоді як в інших клітинах (наприклад, гепатоцитах) мітогенна дія інсуліну опосередковується власними рецепторами. Мітогенний ефект інсуліну полягає в активації пренілтрансфераз (фарнезилтрансферази, геранілтрансферази), у збільшенні фарнезильованого білка p21, який експресує ras, RHO, RAB-онкогени і, як наслідок, у збільшенні клітинної реакції на IGF-1, епідермальний фактор росту, фактор росту тромбоцитів, здатність мутованого білка p21 ініціювати проліферацію клітин і трансформувати нормальні клітини в злоякісні клітини тощо [222,419,428]. Це призводить до накопичення молекулярних пошкоджень та розвитку ожиріння, атеросклерозу, різних судинних порушень, збільшення ризику розвитку ракових пухлин та старіння організму в цілому [72,137,144,277].

Існують типи інсулінорезистентності:

- Фізіологічна ІР, що забезпечує в певні періоди зниження антикатаболічної дії інсуліну та збільшення анаболічної дії. До цих періодів належать пубертатний період (ІР в результаті підвищеної секреції гормону росту), вагітність, тривалі харчові патерни (зокрема дієта, багата на жири), нічний сон та старіння;
- Метаболічна ІР виникає внаслідок діабету 2 типу, при декомпенсації діабету 1 типу, інфекціях, хронічному емоційному або фізичному стресі, голодуванні, гіперурикемії, кетоацидозі, ожирінні, надмірному споживанню

алкоголю, хронічній інтоксикації іншими хімічними сполуками, інсуліновій гіпоглікемії;

- Ендокринна ІР характерна для синдрому Кушинга, акромегалії, феохромоцитомі, глюкагеномах, тиреотоксикозі, гіпотиреозі, гіперпаратиреозі, синдромі полікістозних яєчників;

- Неендокринна ІР виникає при цирозі печінки, уремії, хронічній нирковій недостатності, кардіоренальному синдромі, есенціальній артеріальній гіпертензії, ревматоїдному артриті та інших ревматологічних захворюваннях, раковій кахексії, серцевій недостатності, травмах, опіках, сепсисі, після великих хірургічних втручань.

Таким чином, ІР зустрічається не лише при цукровому діабеті 2 типу, а й при багатьох інших захворюваннях та фізіологічних станах. ІР зустрічається у більш ніж 25% практично здорових осіб без ожиріння, тоді як ступінь її вираженості може бути порівняною з тяжкістю ІР, що спостерігається у пацієнтів з діабетом 2 типу.

Однією з регуляторних систем, що беруть участь у розвитку метаболічної адаптації, є система інсуліноподібного фактора росту (IGF) [90,173,163,283]. Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) - пептид, структурно подібний до інсуліну, але відмінний з ним за ефектом. На метаболічному рівні IGF-1 координує дію гормону росту та інсуліну та безпосередньо впливає на проміжний метаболізм, є важливим стимулятором синтезу білка, регулятором вуглеводного та ліпідного обміну [232,298,333].

Сигнальний шлях IGF-1R/PI3K/Akt також опосередковує дію IGF як потужних мітогенів, які регулюють пренатальний та постнатальний ріст, клітинну проліферацію, диференціацію, запобігають механізмам клітинної загибелі, що відіграє ключову роль у зростанні та реконструкції тканин, в тому числі сприяння гіпертрофічним змінам та пухлинному росту [166,271,333,396]. Інсуліноподібні фактори росту (IGF-I,II) - ростові фактори, що структурно схожі на інсулін є для багатьох злоякісних клітин сильними мітогенними індукторами [126,166,262]. В дорослому віці їх показник залишається досить стабільним.

Мітогенний ефект у IGF-I більше ніж у тричі перевищує такий в IGF-II і в 30 разів, ніж в інсуліні. В проведених експериментах зниження концентрації факторів росту асоціювалося з активацією апоптозу [23,120,320,402].

В жінок з нормальним менструальним циклом рівень циркулюючих IGF-I,II в проліферативній та секреторній фазах циклу не відрізняється. В нормальному ендометрії IGF-I,II синтезуються в стромальних клітинах, їх утворення асоціюється з диференціацією ендометрія.

Естрогенами стимулюється експресія IGF-I в ендометріальних стромальних клітинах. Відносна гіперестрогенія в проліферативній фазі циклу веде до стимуляції експресії IGF-I,II в ендометрії з наступною його проліферацією. Автономна або стимульована естрадіолом продукція IGF-I,II в клітинах проліферативного ендометрія може призводити до надмірної стимуляції проліферації клітин, зниження їх чутливості до проапоптозних факторів [432,153,298,396].

Цікаві результати були отримані при аналізі впливу тяжкості гіпоксії та інсулінорезистентності на функціональний стан ендометрія. Як видно з таблиці 6.4 нижче, інтенсивність гіпоксії зростає з віком і тісно корелює ( $r=0,73$ ) із рівнем інсулінорезистентності.

Однак при цьому IGF-1 демонструє зворотну динаміку - його показники в нормі зменшуються з віком ( $r = -0,63$ ). Це не стосується групи пацієток з АГЕ в яких показник з віком має тенденцію до зростання ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ). З результатів нашої роботи припустимо, що цей факт може бути корисним для прогнозування ризику малігнізації та оцінки клінічного перебігу. Насправді гіперплазія ендометрія рідко зустрічається у жінок у віці до 30 років, але її поширеність та частота різко зростають у перименопаузальному віці, за рахунок чого, гіперплазія ендометрія виявляється частіше у жінок у ранній постменопаузі (протягом 5 років постменопаузального періоду) порівняно з жінками пізньої постменопаузи (понад 5 років). Подібні закономірності відзначалися й іншими дослідниками [142,158,320,388].

Таблиця 6.4

## Метаболічний профіль обстежених жінок (M±m)

Показники Групи	HOMA-IR	IGF-1 (у.о.а.)	Hif-1α (у.о.а.)
I група (n=49)	1,99±0,11	1,70±0,11	1,27±0,06
II група (n=48)	2,24±0,11	0,94±0,09	1,89±0,09
III група (n=57)	2,13±0,10	0,92±0,08	1,33±0,06
IV група (n=43)	2,46±0,28	0,43±0,04	1,25±0,05
V група (n=58)	2,59±0,19	1,14±0,18	2,09±0,07
VI група (n=62)	2,34±0,24	0,34±0,03	1,37±0,05
VII група (n=41)	2,50±0,29	0,51±0,05	1,00±0,03
VIII група (n=46)	2,86±0,22	0,46±0,05	2,12±0,07
IX група (n=54)	2,55±0,17	0,34±0,03	1,43±0,06

Наведене підтверджує факт існування дисбалансу між процесами клітинної проліферації та запрограмованою смертю клітини - апоптоз різко пригнічується. Одночасно формуються умови для стійкості патологічних вогнищ ендометрія до апоптозу та стійкості клітин до гіпоксії. Це може бути додатковими факторами для прогресування гіперплазії ендометрія до аденокарциноми. Навіть на ранніх стадіях патологічного процесу відзначаються активні процеси утворення стромы та неоангіогенезу. Це призводить до хронічної гіпоксії та утворення порочного кола.

Таким чином, і інсулінорезистентність, і хронічна гіпоксія відіграють значну роль у патогенезі розвитку гіперплазії ендометрія. Ми вважаємо, що оцінка експресії IGF-1 та Hif-1α може бути рекомендована для прогнозування ризику малігнізації у випадках ГПП ендометрія.

При перевірці гіпотези про залежність експресії VEGF від вираженості гіпоксії при АГЕ визначені наступні закономірності (рис. 6.19). Дійсно, із збільшенням вираженості гіпоксії, маркером якої є експресія Hif-1α, експресія



VEGF незначно зростає, але фактично ця динаміка є здебільшого вік-залежною. Іншими словами, спиратися лише на ці два маркери при розробці прогностичної моделі недоцільно.

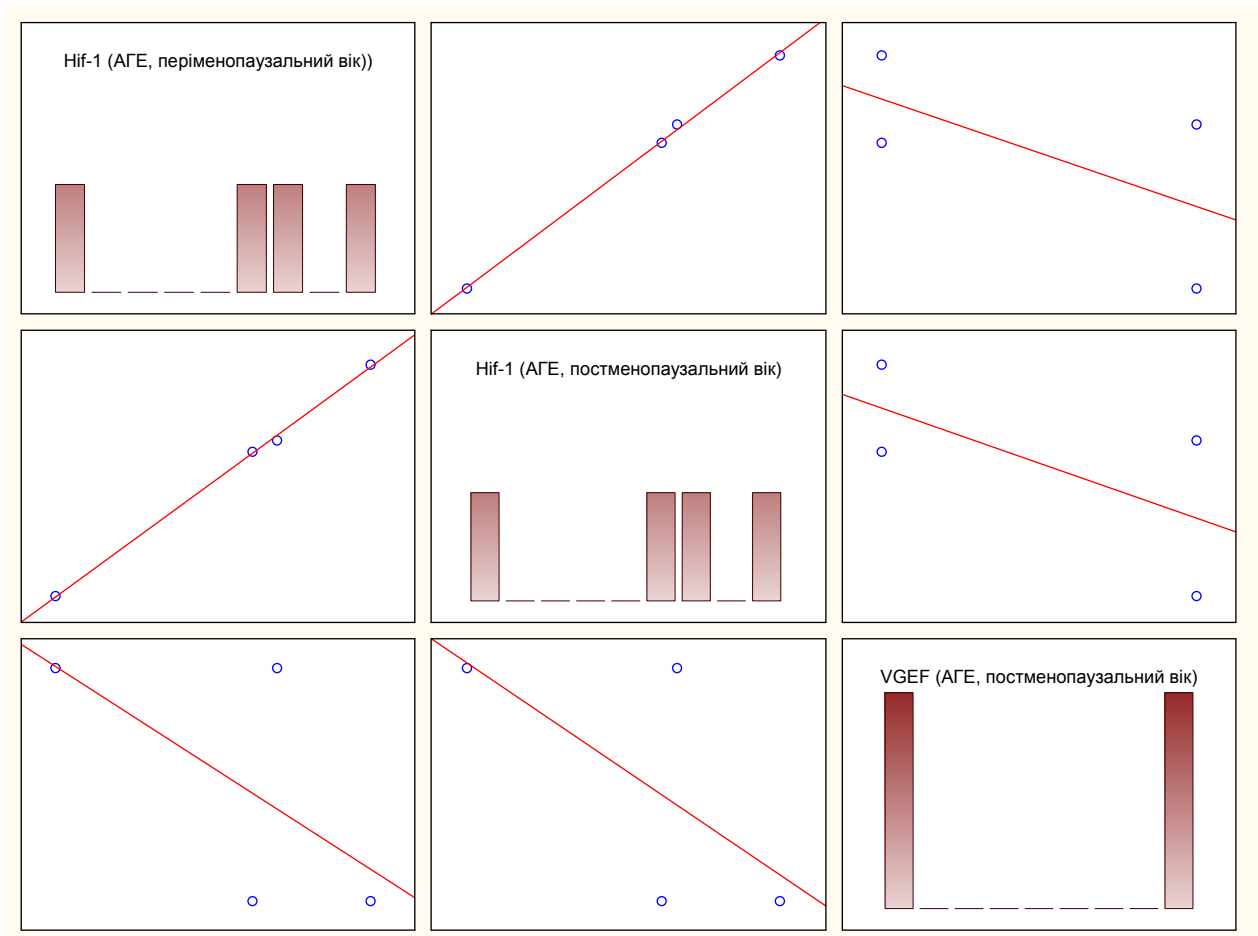


Рисунок 6.19 Залежність експресії VEGF від експресії Hif-1 $\alpha$

Як показав аналіз досліджень функціональний стан ендометрія та ризик розвитку гіперпроліферації тісно залежить від вираженості хронічної гіпоксії в ендометріальній тканині. Найбільш сильний індукторний вплив хронічної гіпоксії є у жінок з поєднанням додаткових факторів ризику, зокрема наявності системних проявів метаболічного синдрому та фактору повторної травматизації ендометрія внаслідок повторних, особливо хірургічних, втручань.

Дослідниками в роботах, запропоновано можливий підхід до терапії пухлинних утворень шляхом інгібування гіпоксичного стану і за рахунок блокування функції Hif-1 $\alpha$  та її впливу на інші тканинні фактори.

Як нова парадигма розвитку канцерогенезу, являються процеси, що характеризують мікроциркуляторно-тканинну теорію, яка на даний момент, займає одне із провідних місць в багатьох клінічних та наукових дослідженнях [139,305,348,446]. В якій суттєве значення надається молекулярним механізмам контролю регулювання гомеостазу кисню [344,404,416]. Доказано, що при гіпоксії порушується енергетичний обмін, гальмується синтез біологічно-активних речовин, стимулюється ангиогенез VEGF, ангиогенін та фактори росту - тромбоцитарний, інсуліноподібний, еритропоез, проліферація клітин, стимуляція експресії протеїну p53 дикого типу, активація мембранного транспорту глюкози та її метаболізму за рахунок гліколізу [153,208,317,345].

Гіпоксичні фактори сприяють забезпеченню виживанню клітин в умовах недостатньої концентрації кисню в тканині, вони спроможні регулювати більш ніж 200 генів, та їх протеїнів. На різних рівнях діють дані гени й забезпечують збільшену доставку кисню на клітинному рівні [23,53,322,375].

Розглядаючи розвиток неопластичного процесу, багатьма дослідниками було встановлено, що клітини знаходяться в умовах гіпоксичного стану. На початкових стадіях процесу, зони гіпоксичного та аноксичного стану розвиваються в тканині й розташовуються гетерогенно [192,430,438]. Пухлинна тканина та її клітини, мігруючи в ланки некрозу макрофаги виділяють фактори, що стимулюють ангиогенез, в том числі й VEGF.

Під впливом гіпоксії в тканині відбувається селекція генотипа, особливо в пухлинних клітинах (мутація p53); зміна експресії генів, що пригнічують апопоз, підтримують аутофагію, перевага анаболічних процесів, інвазивність, пригнічення імунних реакцій, метастазування.

Одним із ключових ефектів гіпоксії являється перехід від окислювального до гліколітичного метаболізму, за рахунок чого пухлинні клітини для утворення АТФ переходять із використання глюкози на глютамін. Дослідниками встановлено, що при онкопроцесах в матці показана кореляція між зростанням експресії HIF та зменшенням тривалості життя [138,166,262,321].

Прості порушення дихання клітин не приводять до малігнізації, необхідно щоб порушення були незворотними й передавались наступним поколінням клітин, та не визивали їх смерть [46,145,360]. Існує припущення, що гіпоксія сприяє порушенню диференціювання клітин пухлини, вони перетворюються в «агресивні» форми, що легко врастають в тканини [81,153,437].

Рівень концентрації VEGF в ендометріальній тканині, як індуктора ангиогенезу, підвищений при гіперпластичних процесах ендометрія. Значним ростом показника відзначаються процеси атипової гіперплазії, особливо в постменопаузальному періоді.

Визначення концентрації VEGF при ендометріальних проліферативних процесах може бути перспективним маркером діагностики ризику розвитку атипових станів та перспективи їх прогнозу, особливо при співвідношенні з іншими маркерами, що характеризують молекулярно-генетичні або імуногістохімічні клітинні показники.

Гіпоксія та її співвідношення з маркерами ангиогенезу може нести певне перспективне значення. Оскільки при розвитку патологічних станів розвивається на певному етапі гіпоксичний, стан, то компенсація виникає за рахунок підсилення ангиогенезу, та покращення трофіки тканини. При певних станах, в результаті порушення тканинних процесів, можливо метаболічних, зміни в ангиогенезі знижуються при підвищенні гіпоксії, що може провокувати атипові порушення.

Дослідження в цьому напрямку являються досить актуальними як в розробці фундаментальних аспектів патогенезу раку ендометрія, так і в напрямку створення нових препаратів терапії, спрямованих на молекулярні ростові мішені й відповідні компоненти ангиогенного шляху розвитку пухлини.

Виявлені в процесі роботи результати були представлені в наступних друкованих роботах:

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, та ін. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.
2. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. Вісн. морфології. 2015;(2):547-52.
3. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Зелінський ОО, та ін. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії. Здоровье женщины. 2015;(9):78-81.
4. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, et al. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і гінекології. 2020;(1):108-13.
5. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>
6. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(10):81-9. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>
7. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>
8. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Беларусь. Минск; 2018. с. 259-60.

## РОЗДІЛ 7

### ПРЕДИКТОРИ МАЛІГНІЗАЦІЇ ТА КЛІТИННОГО СТАРІННЯ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Як вже зазначалося дифузні ГПЕ та АГЕ є одними з найбільш поширених патологічних станів слизової оболонки тіла матки. Вони становлять від 15 до 50 % серед гінекологічних захворювань, за відсутності тенденції до зниження [16,212,282,376]. Поліморфна клінічна картина, здатність до імітації періодичної нормалізації циклу, рецидивів та малігнізації, багатофакторність процесів ГПЕ, що залежить від прояву морфологічних змін, потребує подальшого вивчення характеру етіопатогенетичних механізмів їх розвитку.

Досягнення у галузі молекулярної біології, генетики, імунології суттєво розширили пошук нових високоінформативних раних маркерів діагностики та предикторів малігнізації [97,163,322].

Останнє має суттєве значення як у формуванні груп ризику, так і у визначенні перспективи терапевтичного або хірургічного методів лікування [88,89,312,353] та критеріїв ефективності лікувальних заходів ГПЕ [213,305,351].

При дослідженні іморталізації клітин, у цілому, протягом останніх років багато уваги приділяється вивченню активності теломерази - ферменту, який відновлює теломерні повтори, втрачені в процесі поділу клітин [26,144,187]. Відомо, що реактивація теломерази продовжує реплікативне життя соматичних клітин, збільшує їх здатність до поділу, що досить часто, відбувається при малігнізації тканини й призводить до пухлинного росту [123,150,262,361]. За фізіологічних умов, рівень активності теломерази ретельно регулюється, тому що вкорочення теломер, їх обмежений поділ, насамкінець призводять до сенесенсу клітини [114,185,238].

Результатами багатьох досліджень було встановлено високу активність теломерази у клітинах 85% пухлин, за рахунок чого довжина теломер

підтримується на певному рівні, внаслідок чого зростає ліміт Хейфліка, що забезпечує безмежний поділ [21,238,293,342]. Існує припущення, що зниження теломеразної активності в соматичних клітинах - це набута в процесі еволюції властивість, спрямована на їх захист у подальшому [144,187,273]. Водночас дуже низький рівень експресії теломерази призводить до прогерії.

При оцінці активності теломерази та кількості теломеразних повторів встановлено, що ці показники знаходяться у зворотній кореляційній залежності (рис 7.1), яка була більш слабкою для пацієнток з АГЕ.

Причинами цього може бути як відмінність у чутливості застосованих методів визначення теломерази та відносної довжини теломер, так й сталість вікових змін активності теломерази.

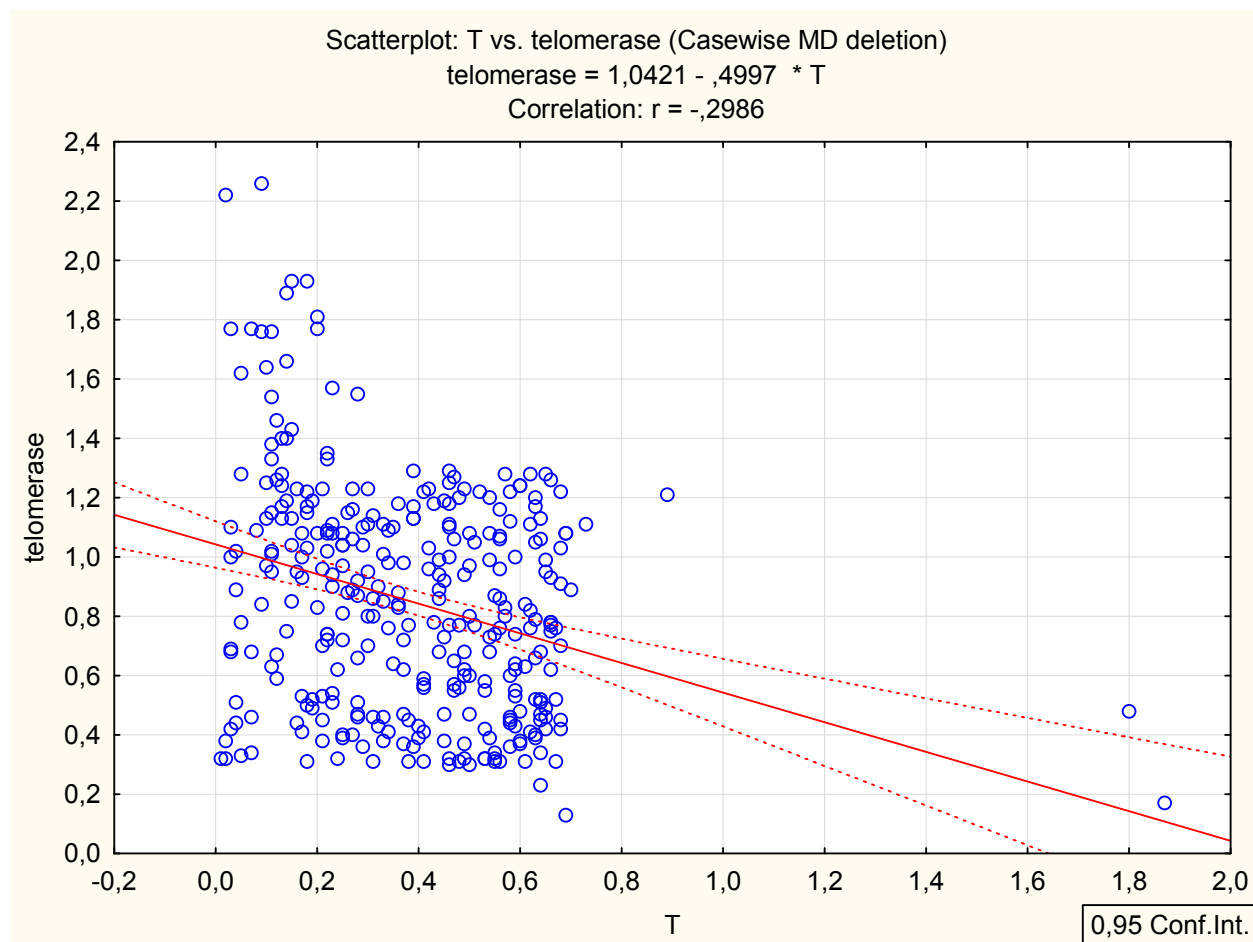


Рисунок 7.1 Кореляційний зв'язок між активністю теломерази та довжиною теломера

Детальний аналіз розподілу значень експресії теломерази дозволяє стверджувати, що цей показник є вік-залежним, та має тенденцію до зростання, більш виражену у пацієнток з ГПЕ та АГЕ (табл. 7.1).

Основними функціями теломер є:

- Запобігання розпізнаванню лінійних хромосомних кінців як дволанцюжкових розривів ДНК;
- Захист кінців хромосом від деградації та наскрізного злиття;
- Теломери стоять на сторожі для запобігання пошкодження ДНК;
- Регулювання активності теломерази;
- Регуляція транскрипції генів / вплив теломерного положення;
- Нетеломерні функції білків, асоційованих з теломерами.

При змінах експресії теломерази не лише значущо зростає ризик малігнізації, але й активуються додаткові захисні механізми. Деякі протеїни прикриття також мають нетеломерні, геномні сайти зв'язування, які дозволяють екстрателомерні функції, такі як регулювання 265 транскрипції різних генів. Наприклад; показано, що RAP1 регулює ожиріння серед жінок - функція, не пов'язана безпосередньо з теломерами (Martinez et al., 2013). Тип клітини, субклітинна локалізація та стадії розвитку можуть регулювати функціонування теломерного комплексу укриття. TIN2 був виявлений в мітохондріях (Chen et al. 2012), а зменшення експресії TIN2 пригнічувало гліколіз та вироблення активних видів кисню (АФК), підвищував рівень АТФ і споживання кисню в клітинах раку. Це свідчить про зв'язок між деякими протеїнами прикриття та метаболічним контролем, забезпечуючи додатковий механізм, за допомогою якого теломерні білки можуть регулювати клітинні процеси поза їх функцією в теломерах.

Кілька досліджень показали, що коротка довжина теломер пов'язана із захворюваннями, пов'язаними зі старінням організму, включаючи серцево-судинні захворювання (ІХС), інсульт, рак, артрит, остеопороз, катаракту, діабет 2 типу, гіпертонію, психічні захворювання, хронічну обструктивну хворобу легень (ХОЗЛ) та деменція [27,50,301,417]. На вкорочення теломер можуть

впливати фактори зовнішнього середовища, включаючи фізичну активність, індекс маси тіла (ІМТ), замісну гормональну терапію, куріння, хронічне запалення, окислювальний стрес, дієтичні антиоксиданти та вітаміни [82,139,305,414]. Наприклад, пошкодження ДНК, спричинене різними факторами навколишнього середовища, викликає реакцію ДНК на пошкодження в теломерах, що захищає їх від нестабільності та укорочення [23,135,173,232]. Більше того продемонстровано зв'язок між довжиною теломер та зловживанням наркотиками, що призводить до передчасного біологічного старіння. Довжина теломерів була запропонована як біомаркер старіння соматичних клітин, тоді як швидкість збільшення коротких теломер пов'язана з тривалістю життя ссавців [144,184,444]. Дійсно, коли довжина теломер скорочується нижче порогової межі, ріст клітин обмежується і клітини зазнають клітинного сенесенсу або апоптозу [50,395,417].

Скорочення теломер може бути скасовано за допомогою ферменту теломерази, який активний у високопроліферуючих клітинах, таких як чоловічі статеві клітини, активовані лімфоцити, стовбурові клітини та ракові клітини [42,101,187,256]. Він складається з двох доменів, а саме каталітичної субодиниці зворотної транскриптази (TERT) та асоційованого компонента РНК теломерази (TERC) [26,123,254,315]. Однак більшість соматичних клітин дорослих людей мають дефіцит теломерази та їх проліферація сприяє прогресивному скороченню теломер з віком, що в кінцевому підсумку призводить до старіння та смерті [21,262,320]. Крім того, мутації генів, пов'язані з теломеразою, призводять до розвитку певних захворювань, таких як вроджений дискератоз, яке є першим захворюванням, достеменно пов'язаним з мутаціями гена теломерази людини [283,288,432,433]. Мутації теломерази також були виявлені при апластичній анемії, синдромі Хосраала-Грейдарссона та ідіопатичному фіброзі легень, тоді як численні епідеміологічні дослідження продемонстрували, що активність теломерази пов'язана з ускладненнями вагітності [123,185,194,256] та психічними розладами. Отже, виходячи з усього вищевказаного, модуляція активності теломерази може впливати на старіння та використовуватися для



лікування теломеразозалежних захворювань. В умовах експерименту раніше було продемонстровано, що активатори теломерази підвищують ефективність процесу відновлення ДНК та захищають клітини від стресу та ДНК-пошкоджуючих умов [23,188,278,262].

На основі фундаментальних досліджень механізмів активності теломерази були знайдені засоби блокування процесу підтримки довжини теломер, що може використовуватись у розробках протипухлинної терапії [277,283,303]. Незважаючи на інтенсивний пошук активаторів теломерази, їх ідентифіковано відносно мало [135,144,246,319].

Ендоетрій — одна із небагатьох соматичних тканин, якій притаманна висока активність теломерази і пов'язана з цим морфологічна пластичність, регулярна проліферативна та секреторна мінливість [223,281,283,330]. Слід констатувати, що результати досліджень з вивчення активності теломерази в ендометріальній тканині при гіперпластичних станах досить суперечливі та маловизначені. Результати вивчення експресії теломерази представлені в табл 7.1.

Таблиця 7.1

## Експресія теломерази у різних клінічних групах (о.а.)

Групи	M±m	ДІ 95%
I група	1,39±0,08	0,98-1,81
II група	1,44±0,07	1,04-1,85
III група	1,47±0,05	1,05-1,90
IV група	1,22±0,06	0,89-1,56
V група	1,35±0,07	0,96-1,80
VI група	1,31±0,04	1,02-1,61
VII група	1,13±0,04	0,56-1,69
VIII група	1,40±0,06	1,03-1,77
IX група	1,28±0,05	0,77-1,88

Щодо показника відносної довжини теломер то він (рис 7.2) варіював у відносно широких межах, що свідчить про наявність додаткових чинників крім активності теломерази які визначають кількість повторів Т. Дійсно, довжина теломер визначається здебільшого активністю теломерази, але існують і інші фактори впливу, здебільшого пов'язані з епігенетичними механізмами регуляції.

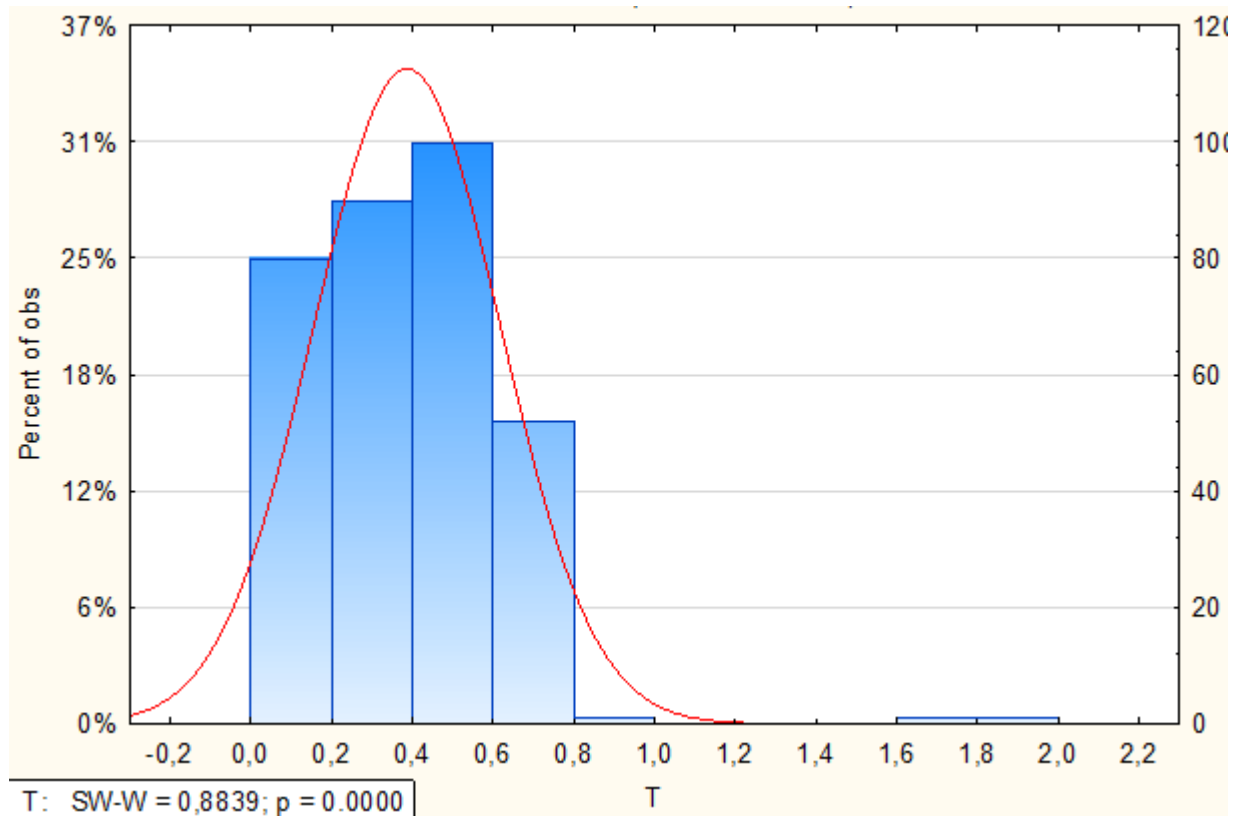


Рисунок 7.2 Розподіл значень відносної довжини теломер у загальному масиві даних

Теломера захищає сусідні хромосоми, створюючи на кінці ковпачок у поєднанні зі спеціалізованими білками, щоб утворити комплекс теломер-укриття. У людини теломера складається з масивів багатих гуаніном парних повторів, які закінчуються 3' одноланцюговим звисом ДНК, відомим як G-хвіст. Коли клітина не зазнає мітозу, дволанцюгова ДНК утворює петлеву структуру, яка називається теломерною петлею (Т-петля). У самому кінці Т-петлі одноланцюгова ДНК теломери прив'язана до області дволанцюжкової ДНК, утворюючи петлю переміщення (D-петлю). Т-петля і D-петля стабілізуються білками, що зв'язують теломери, які в сукупності називаються комплексом

укриття. Білки комплексу укриття включають теломерний фактор повторного зв'язування 1 (TRF1) і 2 (TRF2), протейновий захист теломер 1 (POT1), білок-активатор репресорів 1 (Rap1), білків трипептидилпептидази 1 (TRP1) і та ядерного білку, що взаємодіє з TRF1 (TIN2). При укороченні теломер ці білки не можуть бути залучені для утворення Т-петель, таким чином, кінці хромосом залишаються незакритими та вразливими до ушкодження та злиття [144,321,422].

У типах клітин, які продовжують розмножуватися протягом усього життя, так званих іморталізованих клітинах, довжина теломер підтримується ферментом теломеразою, рибонуклеопротейном, що містить РНК-матрицю TERC та зворотною транскриптазою TERT [5,17,181]. Теломераза поповнює втрачені пари основ, які не відтворюються ДНК-полімеразою під час транскрипції. У людини активність теломерази присутня в статевих клітинах, стовбурових клітинах та підгрупі соматичних клітин (наприклад, активних фібробластів). Однак більшості соматичних клітин бракує або існує дуже мінімальна активність теломерази [146,277,288]. При більшості злоякісних новоутворень активність теломерази підвищується за рахунок генетичних мутацій (або поліморфізмів у TERC та/або TERT), які реактивують теломеразу, незважаючи на пошкодження ДНК та хромосомну нестабільність всередині клітини. Крім того, можуть бути активовані механізми, відомі як альтернативне подовження теломер, за відсутності теломерази і дозволяють аномальну проліферацію клітин [22,144,195,321].

На додаток до проблеми кінцевої реплікації, укорочення теломер може відбутися як наслідок окисного стресу та запалення, які спричиняють пошкодження ДНК та розриви з потенційною втратою великих теломерних частин під час поділу клітини [26,102,321,383]. Окислювальний стрес виникає, коли збільшується вироблення активних форм кисню, що перевищує здатність організму детоксифікувати реактивні проміжні сполуки або відновити шкоду, яку вони завдають білкам, ліпідам та ДНК. Через високий вміст гуаніну в теломерах вони особливо сприйнятливі до одно- і дволанцюгових розривів ДНК,

спричинених активними формами кисню та перекисними радикалами, і розриви теломер менш ефективно відновлюються, ніж будь-яке інше місце в геномі [123,181,187,421].

При детальному аналізі відносної довжини теломер у різних клінічних групах встановлено, що простежується тенденція до зменшення цього показника із віком у хворих майже усіх клінічних груп. Втім у пацієток з АГЕ спостерігається зворотня тенденція (табл 7.2).

Таблиця 7.2

## Відносна довжина теломер (Т) у різних клінічних групах

Групи	M±m	ДІ 95%
I група	0,83±0,05	0,61-1,02
II група	0,80±0,06	0,58-1,01
III група	0,82±0,04	0,60-1,03
IV група	0,77±0,05	0,54-1,01
V група	0,69±0,05	0,52-1,05
VI група	0,71±0,06	0,51-0,92
VII група	0,58±0,04	0,37-0,79
VIII група	0,62±0,05	0,41-0,84
IX група	0,65±0,07	0,45-0,84

При співставленні впливу хронічної гіпоксії на відносну довжину теломер та активність теломерази встановлено, що дані показники демонструють кореляцію середньої сили, при чому її спрямованість є зворотньою – для теломерази прямою позитивною, а для відносної довжини теломер – негативною (табл 7.3).

Таблиця 7.3

Кореляційні залежності між Hif-1 $\alpha$  та довжиною теломера та експресією теломерази

	Відносна довжина теломер	Експресія теломерази
Hif-1 $\alpha$	-0,29	0,37

Експресія теломерази може регулюватися на декількох рівнях, наприклад транскрипція, сплайсинг, епігенетична та трансляційна модифікація [150,217,283,304]. У більшості соматичних тканин людини відсутній або низький рівень теломерази, який жорстко регулюється у порівнянні з високим і легко виявленим рівнем, який спостерігається в ракових клітинах та в статевих клітинах. Таким чином, початкові дослідження регуляції теломерази проводились в контексті біології розвитку/стовбурових клітин або ракових клітинах [23,26,195].

Дослідження над клітинною лінією раку молочної залози MCF-7, що реагує на гормони, показала, що зростання естрогену регулює експресію TA та гена hTERT шляхом прямого та непрямого впливу на промотор hTERT [200,262,390,401]. Аналізи зсуву гелю на клітинах MCF-7 далі показали, що в промотор hTERT є недосконалий паліндромний естроген-реагуючий елемент (ERE), який специфічно зв'язується з рецептором естрогену (ER) і відповідає за транскрипційну активацію за допомогою активованого лігандом ER [222,262,316,366]. Подальше підтвердження транскрипції hTERT через ER $\alpha$ , спричиненої 17 $\beta$ -естрадіолом (E2), також повідомлялося в різних інших типах клітин, включаючи клітини епітелію яєчників [166,278,412,417]; стромальні клітини яєчників, мезенхімальні стовбурові клітини [162,222,365,434] та ендотеліальні клітини пупкової вени людини [144,153,262,417]. Хоча аналізи ChIP в клітинах передміхурової залози передбачали вербування обох підтипів ER

до промотору hTERT, можливість індукції ER $\beta$  в інших клітинах залишається предметом дискусії [23,42,123].

Існують докази того, що більш тривалий вплив ендогенного естрогену (тривалість репродуктивних років життя) може корелювати з більшими рівнями експресії теломерази у мононуклеарних клітинах периферичного циркулюючого пулу. Іншими словами, довші теломери, здається, присутні в різних тканинах і пов'язані з довшим репродуктивним життям. E<sub>2</sub> сприяв підвищенню TA та TERT мРНК у серці, печінці та тканинах мозку на моделях оваріектомізованих щурів [144,217,315].

Однак зрілі периферичні Т-клітини не реагують на E<sub>2</sub> зміною експресії або функції теломерази [150,277,365,385], що свідчить про те, що вплив естрогену на теломеразу є специфічним для тканини, клітини. Врешті-решт, відносна довговічність жінок порівняно з чоловіками може бути пов'язана з впливом естрогенів на експресію теломерази та зрештою, кращим захистом теломер.

Поясненням відсутності сильної кореляції між Hif-1 $\alpha$  та параметрами довжини теломер може бути наступне. Важливість гіпоксії в зумовленості агресивності пухлин різної гістологічної структури, добре задокументована у сучасній науковій періодиці [16,110,277]. Описано різноманітні методики для вимірювання ступеня гіпоксії, включаючи інвазивні методи здатні визначати гіпоксію безпосередньо у тканині: полярографічні електроди, волоконно-оптичні зонди та позитронно-емісійна томографія, проте немає єдиної думки щодо найбільш підходящого підходу для використання [134,145,438,445]. Визначення точного предиктора гіпоксії може допомогти пацієнтам, які потенційно отримують користь від терапії антигіпоксантами, таким чином запобігаючи побічним ефектам від лікування, яке заздалегідь не має перспективи на успіх.

Втім, більш доступним підходом щодо оцінки ступеня гіпоксії є визначення експресії специфічних білків, продукція яких запускається в умовах хронічної гіпоксії. Саме до таких біомаркерів належить Hif-1 $\alpha$ .

Механізми підтримання довжини теломерів реалізуються клітинами пухлини та, за деякими даними, в умовах АГЕ. Якщо йдеться про онкологічне захворювання то саме механізми запобігання укороченню теломер забезпечують іморталізацію клітинного пула, а отже збільшення відносної довжини теломер Т може розглядатися як ознака малігнізації [210,262,301]. Як вже зазначалося, основним елементом системи регуляції довжини теломер є теломераза - це складна рибонуклеїнова зворотна транскриптаза, яка відповідає за підтримку теломер шляхом синтезу повторів теломерної ДНК на 3' кінцях лінійних хромосом [18,81,320,330]. Каталітична субодиниця зворотної транскриптази теломерирази людини є ключовим компонентом теломеразного комплексу і виявляється у понад 90% випадків раку людини. Альтернативне подовження теломер (ALT) - це механізм внутрішньотеломерної рекомбінації, який може використовуватися пухлинними клітинами для підтримки подовження теломер незалежно від активації теломерирази [73,181,185,305]. Зміни, визнані відповідальними за підтримку довжини теломер у пухлинних клітинах, включають перебудову TERT, соматичні мутації промотору TERT, ALT, епігенетичні зміни та ампліфікацію гена TERT. Незважаючи на велику кількість публікацій, що повідомляють про критичну роль цих механізмів, остаточно не відомо, про їх регуляцію [114,181,444].

Довжина теломер обумовлена генетично. Як показали наші дослідження показники відносної довжини широко варіюють у пацієток з ГПЕ та АГЕ. Можливою причиною цих варіацій є спадкова варіабельність. Дійсно, оцінка ролі спадковості у визначенні активності теломерирази та пов'язаних з нею регуляторних субстанцій за даними літератури коливається від 44% до 80%, тобто визначити якусь середньопопуляційну вікову норму для довжини теломер у різних тканинах досить складно. Хоча при народженні не існує різниці між статями, у деяких когортах було показано, що дорослі жінки мають довші теломери, ніж дорослі чоловіки. Крім того, різниця в рівні довжини теломер була помічена серед різних расових та етнічних груп [123,146,314,414]. Поряд з немодифікованими факторами впливу на довжину теломер (вік, стать, раса,

етнічна приналежність, вік батьків при народженні та генетичні мутації генів, які забезпечують підтримання адекватної активності теломери та збереження/зменшення довжини теломер) існує чисельна група чинників, які є модифікованими [45,146,181,288]. Це спосіб життя, здорове харчування, вчасне виявлення та лікування передракових захворювань, на сучасному етапі моніторингу способу життя.

Коротше середнє значення відносної довжини теломер з урахуванням віку та статі було висунуто як потенційно важливий біомаркер у дослідженнях, спрямованих на прискорене старіння, ризик захворювань та довголіття.

Підтвердження передумови, що довжина теломер бере участь у старінні та захворюваннях, походить від досліджень, в яких довжина теломер позитивно пов'язана з довголіттям (довші теломери у довгожителів) та негативно пов'язана з підвищенням ризику розвитку онкології, у пацієнтів з цими станами теломери скорочені. Нещодавнє велике епідеміологічне дослідження, в якому взяли участь 100000 людей різної національності, показало, що особи, у яких теломери були найкоротшими 10%, мали приблизно 23% більше шансів загинути протягом найближчих трьох років.

Розрахунок основних операційних характеристик діагностичних тестів, застосований в роботі для різних патоморфологічних форм гіперпластичних процесів ендометрія, показав, що найбільші рівні відносного ризику були притаманні для пацієток з АГЕ —  $RR=1,43$  (ДІ 95 % 0,65; 3,11), причому  $RRR=0,43$ . Чутливість тесту  $Se=0,67$ , специфічність  $Sp=0,67$ , що дозволяє застосовувати його у скринінгових програмах. Натомість для інших показників значення  $RR$  та  $RRR$  були меншими, так само як і значення специфічності та чутливості тестів (табл 7.2).

Натомість визначення відносної довжини теломер виявилось менш інформативним – чутливість склала 0,59, а специфічність - 0,62, що відповідає коефіцієнту Юдена  $J=0,21$ .

Цим значенням відповідають такі важливі операційні характеристики діагностичного тесту як прогностичність позитивного результату (0,67 для



активності теломери та 0,55 – для відносної довжини теломер), негативного результату (0,67 для активності теломери та 0,60 для відносної довжини теломер).

Щодо співвідношення правдоподібності негативного результату ВП(-) то вона склала 0,5 для експресії теломери та 0,64 – для відносної довжини теломер. Відповідно, показник співвідношення правдоподібності позитивного результату ВП(+) склав 2,0 для активності теломери та 1,51 – для відносної довжини теломер (табл 7.4).

Морфологічна оцінка в дослідженнях слизової оболонки матки представляє собою, як досить пластичного матеріалу, найбільш інформативний метод діагностики ГПЕ та АГЕ, а також можливості їх переходу до рецидивування та малігнізації тканини. Проте даному методу властиві ряд недоліків, в зв'язку з чим науковці та практичні лікарі потребують в необхідність розробки діагностичних та прогностичних критеріїв, що з високою точністю можуть прогнозувати тактику ведення.

Таблиця 7.4

Діагностична цінність визначення активності теломери та відносної довжини теломер

	Діагностична чутливість	Діагностична специфічність	Критерій Юдена (J)
Активність теломери	0,67	0,67	0,34
Відносна довжина теломер	0,59	0,62	0,21

Таким чином, для клінічної практики можна рекомендувати саме визначення активності теломери, яка вочевидь дає менше похибок методу при визначенні.

Наведене дозволяє розглядати визначення активності теломери як перспективний високоінформативний діагностичний критерій при проліферативних процесах ендометрія.

У результаті проведення дослідження для визначення активності теломери був застосований метод ПЛР у реальному часі за протоколами TRAP (telomeric repeat amplification protocol), що дозволило провести кількісне визначення показників. Результати досліджень подані на рис. 7.3-7.5.

Дані результати підтверджують наявність підвищеної експресії теломери в групах, особливо при супроводженні АГЕ.

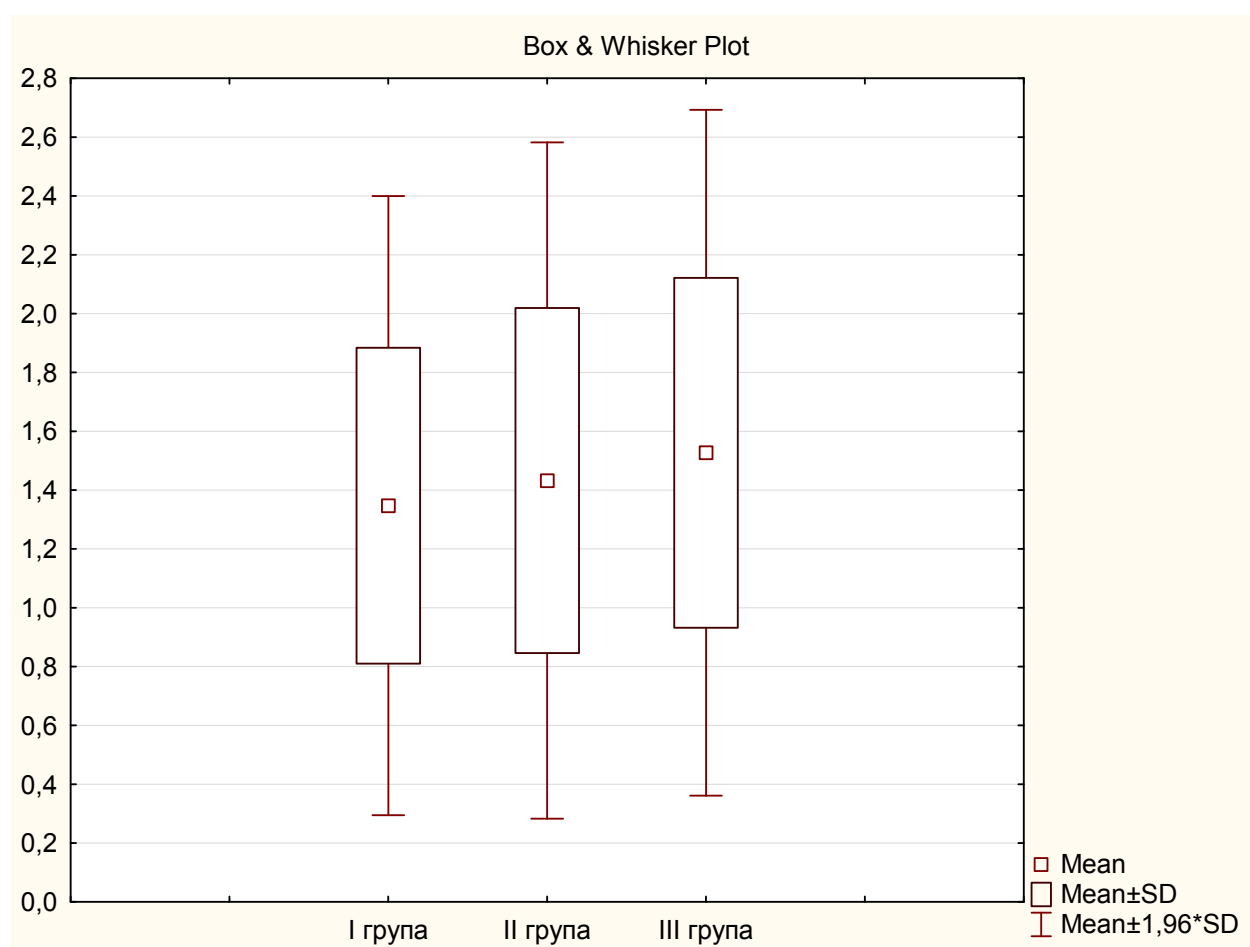


Рисунок 7.3 Активність теломери у пацієток пізнього репродуктивного віку з фізіологічним станом ендометрія та з АГЕ й ГПЕ (о. а.)

З наведеного рисунка 7.3 видно, що у жінок пізнього репродуктивного віку у порівнянні з контролем при ГПЕ активність теломери підвищена, так само вона є більш високою при АГЕ. Втім, між показниками зваженими за віком

статистично значущі відмінності за активністю теломери між групами хворих з різними типами проліферативних процесів ендометрія були відсутні ( $p > 0,05$ ).

При аналізі активності теломери у жінок перименопаузального віку встановлено, що тенденція до збільшення показника при наявності гіперпроліферації зберігається (рис 7.4).

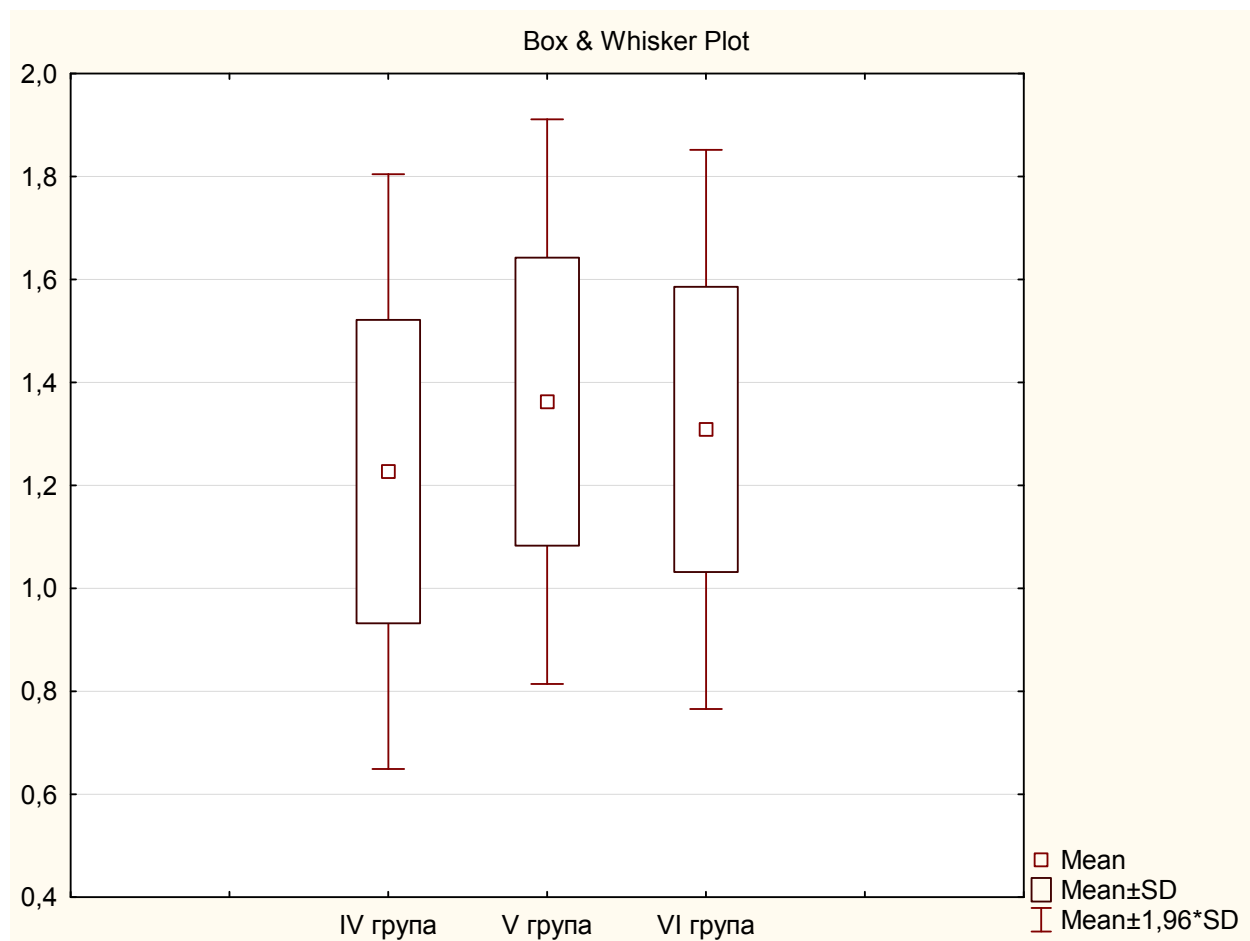


Рисунок 7.4 Активність теломери у пацієток перименопаузального віку з фізіологічним станом ендометрія та з АГЕ й ГПЕ (о. а.)

Найбільш висока активність теломери (рис 7.5) визначалася у VIII групі (АГЕ у жінок постменопаузального віку). Деякі факти свідчать про тісний зв'язок між більш тривалим впливом ендогенного естрогену (тривалість репродуктивних років життя) та більшою довжиною теломер і меншої активності теломери. Однак, ймовірно, немає ніякої кореляції щодо менопаузи *per se*, натомість більш важливим фактором є наявність гіперпластичного процесу ендометрія, особливо з явищами атипії.

Було доведено, що чутливість визначення активності теломери перевищує детекційну здатність інших діагностичних систем, як класичних гістологічних так й імуногістохімічних [199,256,388]. Наші дослідження певним чином підтверджують цю думку.

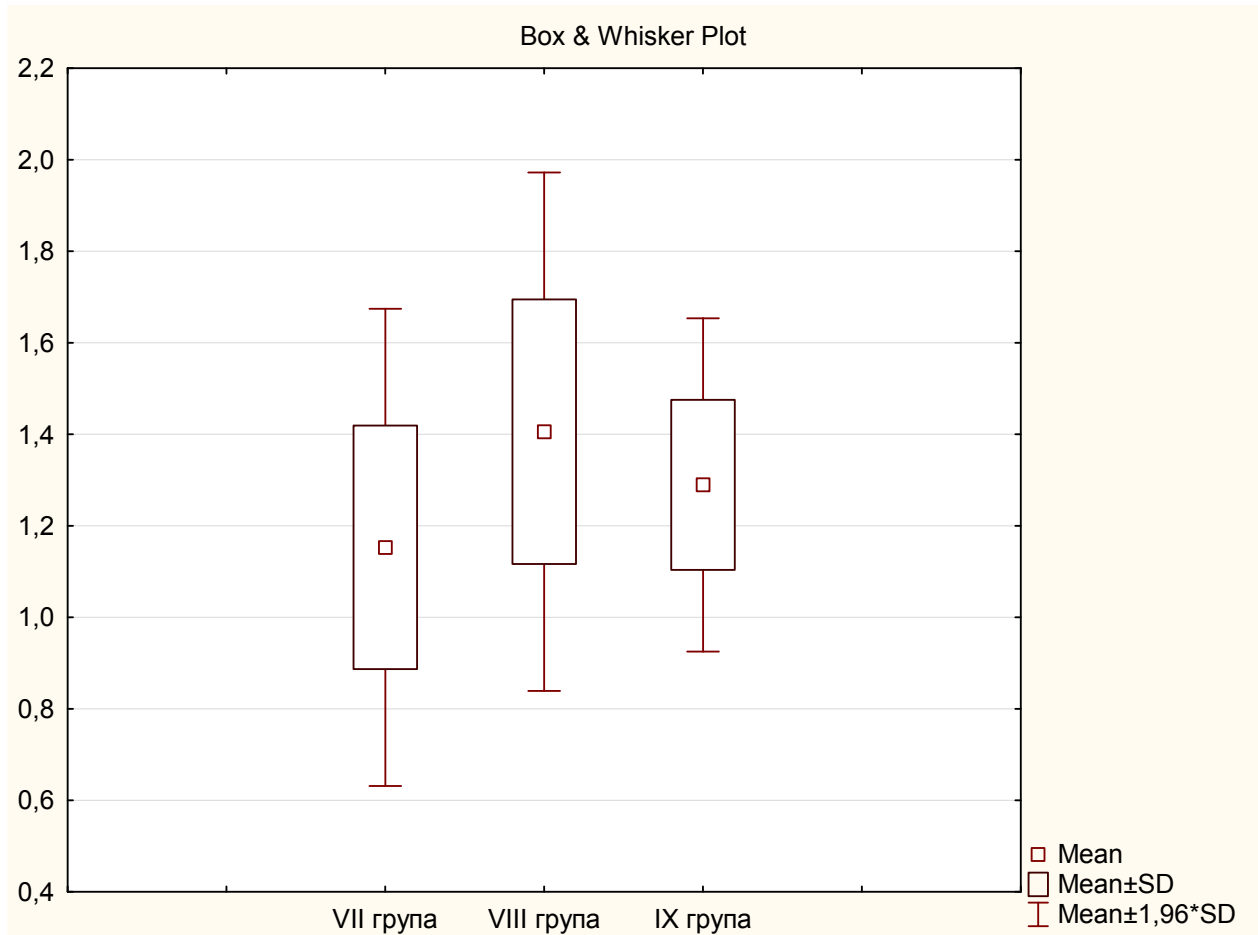


Рисунок 7.5 Активність теломери у пацієток постменопаузального віку з фізіологічним станом ендометрія та з АГЕ й ГПЕ (о. а.)

За результатами проведеного аналізу даних дослідження ендометрія при двофазному менструальному циклі була визначена певна тенденція до підвищення активності теломери в проліферативному типі, що становило  $(1,25 \pm 0,07)$  о. а. порівняно з секреторним ендометрієм —  $(1,18 \pm 0,05)$  о. а., що дає підстави розглядати підвищення активності ферменту як критерій стану проліферативних процесів у цілому та констатувати її інгібіцію у фазу секреції. Результати роботи значною мірою збігаються з даними інших авторів [8,123,367,414]

Нами досліджувалися кореляційні взаємовідносини активності теломерази з різними показниками, які ми вважали діагностично значущими при плануванні дослідження (табл 7.5). На жаль, лише з віком ( $r=-0,32$ ) були встановлені значущі залежності, що вимагає розгляду ймовірних причин такого становища.

Таблиця 7.5

## Кореляція активності теломерази з іншими показниками

Атипія	Вік	НОМА- IR	BMI	ER- stroma	ER	PR- stroma	PR
-0,09	-0,32	0,03	0,08	-0,06	0,01	0,01	0,01

Можна вважати не менш важливим положення про наявність відповідного паралелізму між активацією та інгібіцією активності теломерази й стероїдогенезом, що може свідчити на користь одного з провідних факторів розвитку ГПЕ — абсолютної або відносної гіперестрогенії [71,123,178].

При аналізі даних активності ферменту в клітинах гіперпластичного ендометрія, науковий інтерес становлять і результати констатації реактивації теломерази при АГЕ ( $1,40\pm 0,06$ ) о.а. – для постменопаузального віку, ( $1,35\pm 0,07$ ) о.а. – для перименопаузального віку). Порівняно із значеннями одержаними для цього віку в інших клінічних групах, відмінності є значущими ( $p<0,05$ ).

У групах простої гіперплазії та в контрольній групі достовірних змін активності теломерази з віком не виявлено. Якщо у пацієток контрольної групи репродуктивного віку показник склав ( $1,39\pm 0,08$ ) у.о., а у пацієток з ГПЕ того ж віку ( $1,47\pm 0,07$ ) о. а., то у перименопаузальному віці цей показник у пацієток з ГПЕ та АГЕ змінився. Описані зміни в активності теломерази є сталими й зберігалися впродовж всього періоду катамнестичного спостереження.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що підвищена проліферативна активність клітин при комплексній атиповій гіперплазії може бути зумовлена реактивацією теломерази, внаслідок якої відновлюється довжина теломер і клітини набувають збільшеного реплікативного потенціалу.

Збільшення тривалості їх життя може включати механізми нарощування додаткових генетичних порушень, які в подальшому призводять до розвитку процесів малігнізації. Наявність уже існуючих додаткових мутацій та біохімічних маркерів при реплікації теломери може потенціювати неоплазію [84,214,288,315].

Отримані дані дещо суперечать результатам досліджень, в яких встановлено підвищення експресії гена hTERT лише при раку ендометрія та відсутність його змін при простій і атиповій гіперплазіях [26,187,201,204]. Аналогічні результати були отримані при вивченні теломеразної активності при аденокарциномі та проліферативному й секреторному ендометрії. Авторами констатовано незначне підвищення активності ферменту у фазу проліферації та її зростання при ендометріодній карциномі [41,321,330,383]. У проведеному дослідженні отримано дані, що збігаються з результатами праць Y. Dong et al. (2004), які встановили підвищення сигналу мРНК hTERT при аденокарциномі та атиповій гіперплазії.

Ендометрій людини - це унікальний орган з точки зору регенерації та старіння. Це динамічна соматична тканина, яка проходить повторювані щомісячні цикли росту, диференціації, випадіння та регенерації протягом усього репродуктивного життя жінки. Ці цикли ендометрія регулюються стероїдними гормонами яєчників [178,238,296]. Щомісяця ендометрій зростає до початку менструації, таким чином, регенерація ендометрія не має рівних серед інших тканин дорослої людини [33,210,361]. У менопаузі з припиненням синтезу стероїдних гормонів яєчників ендометрій припиняє проліферативну активність. Однак повністю функціональний ендометрій можна регенерувати з рештки тонкого постменопаузального ендометрія за умови забезпечення надходження екзогенних стероїдних гормонів яєчників [98,153,263]. Таким чином, це єдиний жіночий репродуктивний орган, який не демонструє незворотних вікових змін. Отже, очевидний віковий виклик ендометрія може включати фізіологічну регуляцію теломер та теломери, відмінну від інших тканин людини.

Ще один можливий механізм реалізації зазначених вище ефектів це залучення в регуляцію активності теломерази та регуляції довжини теломер деяких метаболічних чинників. Концентрація цитозольного магнію у соматичних клітинах становить приблизно 1 мМ [26,277,321], але значні запаси є у зв'язаній формі, переважно хелатованій АТФ, або всередині внутрішньоклітинних компартментів, особливо всередині мітохондрій [74,215,420,431]. Аналогічно регулюванню біохімії кальцію, вивільнення або поглинання іону магнію може спричинити великі локальні зрушення в регуляції кислотно-лужної рівноваги, що, в свою чергу, може регулювати різноманітні процеси, включаючи регулювання поток метаболітів через гліколіз, цикл ТКК, окисне фосфорилування та експорт АТФ з мітохондрій. Критично важливо, що іон магнію відіграє роль у підтримці теломер і активності теломерази [42,138,210,330].

Alam S et al. (2020) показали, що довжина теломер може змінюватися залежно від рівня гіпоксії та типів клітин. Крім того, авторам вдалося з'ясувати що подовження теломер пов'язане з тривалістю впливу гіпоксії. Таким чином, ігнорування проблеми ГПЕ та АГЕ, пізня їх діагностика та неадекватний об'єм лікувально-профілактичних закладів можуть поглибити порушення у регуляції належної відповідної до віку довжини теломер [72,322,365,368].

Але не тільки експозиція до гіпоксії впливає на регуляцію клітинного циклу у пацієнтів при ГПЕ та АГЕ. Є дані, що інтенсивність гіпоксії (тобто кількість кисню та виділення метаболітів обміну речовин) також суттєво впливає на експресію теломерази. Так, легка гіпоксія (10-15% кисню) збільшувала довжину теломер, яка, втім, не змінювалась при важкій гіпоксії (1% кисню). Активність теломерази корелювала обернено з концентрацією кисню. Крім того, підвищена активність теломерази підтримувала довжину теломер в межах норми в умовах сильної гіпоксії (1% O<sub>2</sub>). Розподіл довжини теломер в умовах гіпоксії, мабуть, регулюється балансом між стиранням теломер гіпоксією та подовженням теломер за рахунок посиленої активності теломерази, що діє на теломери, можливо, залежно від довжини теломери [26,181,314,385].

Інше дослідження показало, що підвищений рівень активних форм кисню знижує регуляцію експресії Hif-1 $\alpha$  [18,79,438,444]. Деякі інші дослідження заявляли, що окислювальний стрес може бути важливою причиною укорочення теломер через інгібування активності теломераз та пошкодження ДНК.

Протиріччя результатів існуючих і проведених досліджень можуть базуватися на відмінностях методик визначення активності теломераз *in vivo* та на клітинних лініях у лабораторних умовах, в експериментальних дослідженнях, що ускладнює з'ясування патогенетичних та саногенетичних механізмів [42,123,315,340].

В цілому аналіз проведених молекулярно-генетичних досліджень дозволяє розглядати активність теломераз як перспективний високоінформативний діагностичний критерій розвитку проліферативних процесів ендометрія. Встановлена реактивація теломераз в клітинах ендометрія при комплексній атиповій гіперплазії дозволяє рекомендувати визначення її активності для диференційної діагностики доброякісних і злоякісних проліферативних процесів та може враховуватись у перспективі визначення лікувальної тактики.

Викладені у розділі результати дослідження були представлені у наступних публікаціях:

1. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, и др. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2017;7(2):170-5.
2. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломераз в клітинах ендометрія. Одес. мед. журн. 2017;(2):31-5.
3. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208.



4. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(5):235-43.
5. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A98.

## РОЗДІЛ 8

### СТАТУС ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК З ХІРУРГІЧНОЮ МЕНОПАУЗОЮ

#### 8.1. Хірургічна менопауза та метаболічні показники

В медичній та науковій роботі можливо використання різних опитувальників. В сьогodнішній медицині затвердив себе «золотим стандартом» для оцінки якості життя неспецифічний опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status), який пройшов повний курс культурної адаптації в різних країнах світу. MOS SF-36 вміщує 36 питань, що відображують різні фізичні та психічні аспекти пацієнтів, що було використано для оцінки якості життя жінок в післяопераційному періоді [25,96,408,427].

З метою реального задоволення власних підтверджень в західноєвропейській медицині та соціології з'явилося направлення, яке спрямовано на розробку концепції та оцінки якості життя як критерію оцінки ступеня задоволеності фізичною, психологічною, соціальною, а також духовною складовою з метою досягнення благополуччя й задоволення потреб людини для свого повноцінного життя [7,39,116,182]. Підходи до оцінки якості життя в теперішній час стали простими, інформативними та надійним інструментом для визначення благополуччя людини [79,186,243].

Під нашим наглядом знаходилось 71 жінка з хірургічною менопаузою (тотальна або субтотальна гістеректомія) — I група, пацієнтки були віком від 35 до 55 років (середній вік склав –  $(46,06 \pm 1,13)$  роки). Операції були проведені з приводу наявності резистентних до терапії ГПП та лейоміом матки. Післяопераційний період становив від 3 до 10 років. Контрольну групу склали 51 жінка (II група), перименопаузального періоду, віком від 41 до 53 років, середній вік становив  $(47,45 \pm 0,97)$  роки.

Останім часом, в літературі з'являються все частіше публікації на рахунок негативного впливу гітеректомії на психологічне та соматичне здоров'я пацієнок. Всім жінкам проводили загально-клінічне обстеження, а також визначення ліпідного спектру крові. Особливої уваги надавали визначенню індексу маси тіла (ІМТ), та відношенню охоплення талії до охоплення стегон [109,164,265,367].

Всі пацієнтки I та II груп в результаті обстеження були розподілені на підгрупи: підгрупу А склали жінки віком до 47 років, підгрупу В склали жінки віком після 47 років, оскільки середній вік настання біологічної менопаузи по м. Одесі становить 46,7 років. Середній вік пацієнок в підгрупах становив: I<sub>A</sub> – (40,07±0,88) років, I<sub>B</sub> – (51,35±0,56) роки, II<sub>A</sub> – (42,23±0,96) років, II<sub>B</sub> – (51,22±0,63) роки.

В результаті проведення загально-клінічного обстеження та вивчення ліпідного профілю нами були виявлені наступні результати, які представлені в табл 8.1.

Таблиця 8.1

## Показники ліпідного спектру крові (M±m)

	I група		II група		P
	A (n=38)	B (n=32)	A (n=23)	B (n=28)	
Загальний холестерин (3,2-6,21 ммоль/л)	5,27±0,17	7,34±0,19	4,53±0,13	6,99±0,12	P <sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>A</sub></sub>&lt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&lt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05</sub></sub></sub>
Тригліцериди (0,65-1,85 ммоль/л)	2,73±0,13	2,85±0,24	1,05±0,02	2,69±0,15	P <sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>A</sub></sub>&lt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05</sub></sub></sub>
ЛПВЩ (>1,56 ммоль/л)	1,22±0,13	1,54±0,18	0,83±0,05	1,63±0,07	P <sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>A</sub></sub>&lt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05</sub></sub></sub>
ЛПНЩ (< 3,34ммоль/л)	4,93±0,07	4,14±0,05	2,56±0,09	4,89±0,14	P <sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>A</sub></sub>&lt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05 P<sub>I<sub>A</sub>-P<sub>II<sub>B</sub></sub>&gt;0,05</sub></sub></sub>

Із аналізу даних, інтерес представляють результати ліпідограми у жінок після гістеректомії в підгрупі А, які за своїми показниками наближались до результатів у пацієнток старшої вікової категорії. Нами було виявлено підвищення загального холестерину до  $(5,27 \pm 0,17)$  ммоль/л проти  $(4,53 \pm 0,13)$  ммоль/л у жінок аналогічної вікової категорії, але без гістеректомії в анамнезі ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ); в той же час не було встановлено вірогідної різниці між даними показниками у жінок I<sub>A</sub> підгрупи та II<sub>B</sub> підгрупи, що відповідно становило  $(5,27 \pm 0,17)$  ммоль/л проти  $(6,99 \pm 0,12)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ).

Підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності до  $(2,73 \pm 0,03)$  ммоль/л та  $(4,93 \pm 0,07)$  ммоль/л відповідно в підгрупі I<sub>A</sub> достовірно відрізнялись від аналогічних показників в підгрупі II<sub>A</sub> –  $(1,05 \pm 0,02)$  ммоль/л,  $(2,56 \pm 0,09)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ), одночасно нами не було виявлено достовірної різниці між даними показниками у жінок в підгрупі I<sub>A</sub> та підгрупами I<sub>B</sub> та II<sub>B</sub>, що становило: тригліцериди –  $(2,73 \pm 0,03)$  ммоль/л проти  $(2,85 \pm 0,24)$  ммоль/л, та  $(2,69 \pm 0,15)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IB} > 0,05$ ;  $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ); ліпопротеїди низької щільності –  $(4,93 \pm 0,07)$  ммоль/л проти  $(4,14 \pm 0,05)$  ммоль/л та  $(4,89 \pm 0,14)$  ммоль/л відповідно ( $P_{IA}-P_{IB} > 0,05$   $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ). Поряд з цим було відмічено достовірне зниження ліпопротеїдів високої щільності до  $(1,02 \pm 0,13)$  ммоль/л у жінок в підгрупі I<sub>A</sub> проти аналогічних показників у жінок без оперативного втручання –  $(0,83 \pm 0,05)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ), й не відмічалось достовірної різниці між показниками в I<sub>A</sub> підгрупі та показниками I<sub>B</sub> та II<sub>B</sub> підгруп.

Як відомо, високі концентрації ЛПНЩ відіграють основну роль в розвитку серцево-судинних захворювань, що підтверджено чисельними клінічними та епідеміологічними дослідженнями, в яких було встановлено їх атерогенні властивості. В дослідженнях авторів [56,201,259], було підтверджено прямий позитивний зв'язок між високими показниками ЛПНЩ та загального холестерину з більш раннім утворенням атеросклеротичних бляшок. Інші дослідники вказують на високі показники ЛПНЩ та тригліцеридів як

прогностичний показник ризику атеросклерозу. В той же час низький рівень ЛПВЩ і підвищений рівень тригліцеридів вказує на високий ризик розвитку інфаркту міокарда. Ізольовано тригліцеридемія пов'язана з підвищеним тромбоутворенням та зниженням фібринолітичної властивості крові, що також призводить до розвитку серцево-судинних порушень.

Загальновідомо, що надмірна вага являється одним із важливих факторів ризику розвитку як серцево-судинних захворювань так і багатьох інших метаболічних порушень. Для оцінки даного ризику нами було проведено вивчення у пацієток індексу маси тіла - оцінка жиру в організмі, яка основана на показниках росту та ваги, розповсюджується на пацієнтів віком від 18 до 65 років, дозволяє визначити ступінь надмірної ваги, а для встановлення розподілення жирової тканини, ми вивчали співвідношення обсягу талії до обсягу стегон, оскільки самим метаболічно-активним являється вісцеральний жир. Результати представлені в табл 8.2.

Таблиця 8.2

## Показники ІМТ та ОТ/ОС (M±m)

Показник	І група		ІІ група	
	А (n=38)	В (n=32)	А (n=23)	В (n=28)
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	37,23±0,13	38,15±0,11	29,35±0,09	37,84±0,12
ОТ/ОС	1,05±0,07	1,18±0,08	0,94±0,03	1,85±0,06

Аналізуючи результати даної таблиці, нами було встановлено, що у жінок після гістеректомії в віці до 47 років було виявлено тенденцію до збільшення ваги тіла, особливо вісцерального жиру.

Зміни в ліпідному профілі можуть призводити до розвитку кардіометаболічних порушень, а наявність у пацієток додаткових факторів до ризику розвитку серцево-судинних захворювань: надмірна вага та абдомінальне ожиріння значно сприяють їх ускладненню.

Такі зміни в метаболічних показниках, ми насамперед пов'язуємо з передчасним виснаженням яєчників після проведених оперативних втручань, і як наслідок гіпоестрогенії, що виникає в досить молодому віці. Оскільки більшість досліджень [89,413,424] підтверджують позитивний вплив естрогенів на ліпідний та вуглеводний обміни то для своєчасного визначення функціональної активності яєчників, ми радимо проводити визначення оваріального резерву, що принаймні 1 раз на рік: визначати рівень фоллікулостимулюючого гормону, естрадіолу, антимюллерового гормону. Результати аналізів дозволять своєчасно призначити корекцію гормонального стану [85,210,362,418].

## 8.2. Оцінка психоемоційного статусу жінок з хірургічною менопаузою

До зростання тривалості життя привели розвиток, в тому числі, й нових медичних технологій, але це не завжди супроводжується зростанням ЯЖ. В порозумінні та розвитку медицини, а також лікарів виникає необхідність порозуміння про переваги, ризики та цінність сучасних медичних втручань, завдяки оцінці якості життя людини в майбутньому.

Як в теоретичній так і в медичній практиці за мету оцінки ЯЖ пацієнтів включено: а) оцінка психосоціального функціонування соматичних пацієнток, визначення конкретних проблем і необхідності пацієнток на різних етапах патологічного процесу; в) порівняння впливу різних схем лікування на самопочуття і задоволеність лікуванням. Отримання результатів дозволяє медичним працівникам отримати додаткові інформаційні дані для прийняття та застосування клінічних рішень із врахуванням психосоціальних та біомедичних аспектів ЯЖ.

Наступний етап аналізу включав обстеження на наявність у пацієнток психопатологічних змін, що можуть виникнути в післяопераційному періоді. Жінки після проведення оперативних втручань були розподіленні в наступні когорти з врахуванням детермінанти віку настання менопаузи, із врахуванням

жіночого соматичного статусу та наявності порушень гормонального та метаболічного станів, в кожному конкретному випадку пацієнтки.

При подальшому контрольному обстеженні до групи С були віднесені пацієнтки, яким по попереднім прогнозам перед проведенням оперативного втручання, вік настання менопаузи складав від 3 до 5 років (n=21); D групу – від 5 до 10 років (n=26), E групу – більше 10 років (n=23). В контрольну групу IV – увійшли пацієнтки перименопаузального віку (n=51).

Нейропсихічні порушення у пацієнток були представлені психопатологічною симптоматикою. Втрата, в результаті операції, матки, як органу, більшістю пацієнток оцінюється як втрата специфічного органу для жіночого організму й в багатьох випадках переноситься досить емоційно.

Було проведено заповнення опитувальника, з пацієнтками обов'язково проводили персональну бесіду. Жінки відмічали зміни, які з'явилися в післяопераційному періоді. Виявлені дані представлені на рис 8.1.

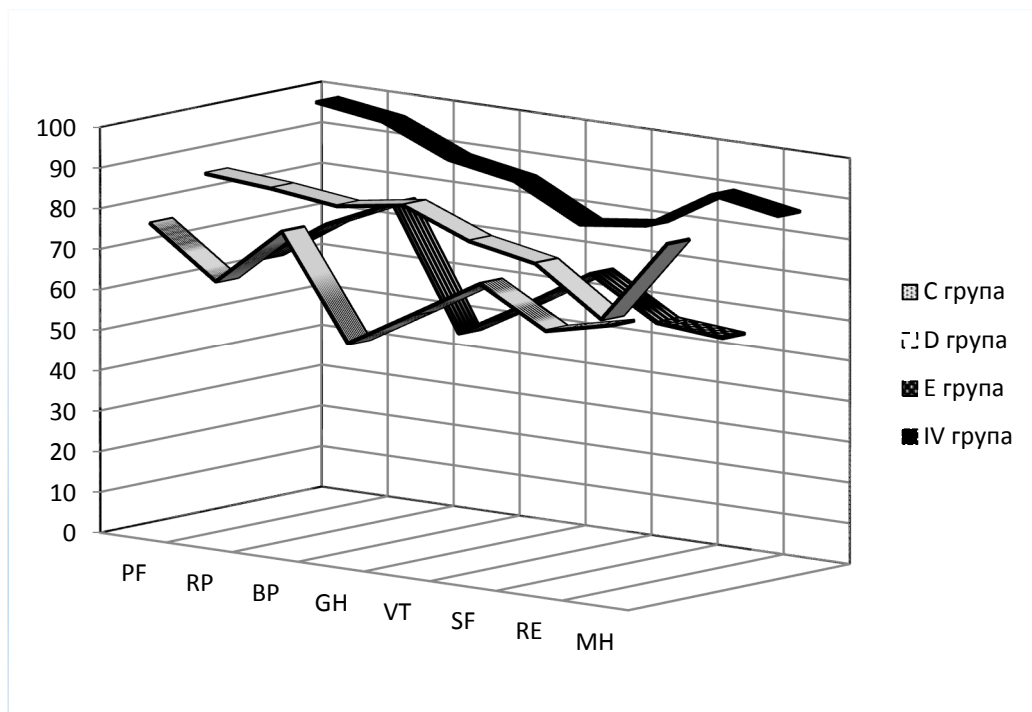


Рисунок 8.1 Зображення кількісної оцінки «якості» життя в групах обстеження ( $M \pm m$ )

При використанні опитувальника MOS SF-36 виникає можливість поділу наявності показників їх поділу на певні параметри: фізичний (PF, RP, BP, GH) та психологічний компонент здоров'я (VT, SF, RE, MN). Даний розподіл дозволяє провести аналіз і оцінити суб'єктивність задоволення жінкою свого фізичного та психічного стану, й в певних умовах, надати їй консультативної або терапевтичної допомоги.

Аналіз даних кількісної оцінки ЯЖ пацієток представлено нами в табл 8.3.

Таблиця 8.3

Кількісна оцінка якості життя у жінок з хірургічною менопаузою (M±m)

Критерій	С група	D група	Е група	IV
PF	86,09±1,95	90,00±1,41	85,32±1,24	91,01±1,44
RP	83,27±1,46	91,73±2,01	84,13±1,75	93,67±0,89
BP	75,82±2,03	87,43±0,98	89,51±0,47	92,65±1,03
GH	73,24±1,03	81,35±1,09	72,94±0,93	89,75±0,85
VT	67,23±0,76	74,85±0,63	63,34±0,99	82,35±1,04
SF	84,29±0,87	80,73±0,69	81,34±1,07	91,45±1,08
RE	79,93±1,04	82,75±0,97	76,64±0,52	89,34±0,96
MN	79,11±0,87	78,34±1,05	76,27±1,23	86,52±1,08

Вісім шкал складаються із 36 питань SF-36: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, життєдіяльність, загальне здоров'я, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Оцінка в кожній шкалі відбувається завдяки бальній структурі, чим вище оцінка від 0 до 100, тим краще оцінка у вибраній шкалі. Дані показники формують певні параметри як для оцінки психологічного так і фізичного компонентів ЯЖ.

При проведенні аналізу наданих даних, було проведено зображення на рис 8.1. Із представлених даних слідує, що виявлено зниження загальних показників ЯЖ у всіх пацієток з хірургічною менопаузою в відношенні до жінок без оперативних втручань, що в С групі це склало 68,05±2,90, D групі – 79,65±2,53,



Е групі –  $64,69 \pm 3,31$  і в групі контролю –  $87,59 \pm 2,51$ . Майже у всіх пацієток після проведення гістеректомії з оваріектомією були виявлені найнижчі показники, в основному в усіх шкалах, що відповідно в С групі: GH– $54,08 \pm 1,03$ ; VT– $63,75 \pm 1,54$ ; RE– $64,28 \pm 1,04$ ; MH– $68,11 \pm 0,87$ ; в Е групі: PF– $62,32 \pm 1,24$ ; GH– $50,94 \pm 1,93$ ; VT– $60,34 \pm 1,89$ ; RE– $60,65 \pm 0,82$ ; MH– $59,27 \pm 1,23$ .

Клінічні прояви, що виникають в післяопераційному періоді, можна віднести до порушень, пов'язаних з дизгормональним тлом із-за видалення гормонопродукуючих залоз, що в загальному плані відображається на стані жінки. Із результатів приведених даних виникають показники, які свідчать, що такі об'єми оперативних втручань негативно впливають на загальний стан пацієтки і в більшій мірі на її психічне здоров'я. Зниження суб'єктивних показників ЯЖ підтверджують наявність впливу інших, ще можливо невивчених факторів, на здоров'я пацієтки із хірургічною менопаузою.

Подальший аналіз результатів виявив у жінок із гістеректомією наявність знижених показників по психічному компоненту (VT– $78,85 \pm 0,93$ ; SF– $75,73 \pm 1,04$ ; RE– $64,35 \pm 1,09$ ). Представлені результати підтверджують дані закордонних авторів, що в психіатричні клініки потрапляє в 2 рази більше пацієток ніж після інших хірургічних втручань [301,323,352,413]. Інші дослідники в своїх роботах вказують на виникнення якості дефіменізації в даних пацієток [86,88,138].

За літературними даними виникають результати які підтверджують зниження оваріального резерву у жінок після гістеректомій, особливо це має значення при оцінці ЯЖ пацієток пізнього репродуктивного періоду. Для жінок, яким було проведено гістеректомію без втручання на оваріальні гонади, має значення як зниження кровопостачання залоз, так і відсутність основного органу, на який направлена робота статевих гормонів [87,323,331,388].

Проведена комплексна оцінка опитувальника MOS SF-36 й встановлено певні показники діагностичної цінності у жінок із хірургічною менопаузою. Для даного методу були вивчені наступні операційні характеристики: діагностична чутливість (ДЧ), діагностична специфічність (ДС), прогностичність позитивного результату (ППР), прогностичність негативного результату (ПНР), відношення

правдоподібності позитивного результату (ОП(+)), відношення правдоподібності негативного (ОП(-)), абсолютний (АР) і відносний ризик (ВР), відношення шансів (ВШ). Порівняння груп по якісним ознакам проводилось за допомогою розрахунку критерію  $\chi^2$ , що представлено на табл 8.4 та табл 8.5.

Таблиця 8.4

## Статистичні показники діагностичної цінності (абс. ч)

Групи	Показники					
	ДЧ	ДС	ППР	ПНР	ОП(+)	ОП(-)
С група	0,73	0,74	0,64	0,82	2,86	0,36
Д група	0,75	0,70	0,60	0,82	2,48	0,36
Е група	0,69	0,74	0,58	0,82	2,66	0,42

Таблиця 8.5

## Статистичні показники частотного аналізу (абс. ч)

Групи	Показники			$\chi^2$	р
	АР	ВР	ВШ		
С група	0,64	3,56	8,05	10,96	p<0,01
Д група	0,60	3,36	6,90	9,98	p<0,01
Е група	0,58	3,24	6,325	8,08	p<0,01

Аналіз проведених даних клінічного та статистичного дослідження дозволив виявити, що дана методика оцінки ЯЖ володіє ДЧ як найменше в 68,81%, а ДЧ – в 69,73%, найвищий показник ОП(+) було виявлено в С клінічній групі, що підтвердило, наявність зниження ЯЖ в когорті даних пацієнтів найбільше в порівнянні з іншими й в 2,86 разів вище, ніж в контрольній групі.

Наявність при аналізі у всіх експонуємих групах АР менше 1, ВР зниження ЯЖ перебільшив відповідно 1. Було виявлено найвищий у пацієнок після гістеректомії з оваріектомією, при аналогічній динаміці показників ВШ.

Вивчаючи ЯЖ пацієнтки, як суб'єктивну оцінку своєї хвороби, а також вивчаючи анамнез, сімейні анамнестичні дані, економічні, соціальні, фактори, сімейне життя, освіту, роботу та загальне задоволення своїм існуванням виникає можливість оцінки фізичного, психологічного та духовного стану жінки [56,93,420,427].

Даний інтегральний критерій володіє певною структурою важливого значення в підході до оцінки ЯЖ пацієнток, що може ставити перед студентами на певному етапі медичної освіти, ознайомлення з основними його показниками, методологією дослідження, значеннями оцінки ЯЖ для діагностики, вибора терапії, оцінки ефективності, розробки програм реабілітації для персоналізації лікувальної та реабілітаційної тактики для пацієнтів [142,210,405].

MOS SF-36 володіє властивістю відкрити перед лікарем можливість оцінки стану хворої пацієнтки за рахунок оцінки його самооцінки, та можливості виявити субфенотипи пацієнток в залежності від показників та стану по кожній системі опитувальника, що дозволяє повноцінно та всебічно оцінити результати медичних діагностичних і терапевтичних втручань для пацієнтки, спробувати знайти максимальні підходи та можливості для застосування оптимальних методів в використанні лікувальних заходів. Дані підходи оцінюються для ЯЖ в кожному конкретному заході [88,109,321,417]. Допомога, що надається пацієнтці повинна бути висококваліфікаційною, професійною та індивідуальною на всіх етапах спостереження за пацієнткою [89,195,413].

В процесі проведення оцінки по вивченню ЯЖ при різних захворюваннях повинні враховуватись певні оцінюючі інтервали, ближчі та найближчі й тривалі показники. Оцінка короткострокового зниження ЯЖ ґрунтується на суб'єктивних скаргах. Оцінка тривалих параметрів має за основу виживання пацієнтів, частоти госпіталізації, скарги, що визначають прогноз життя [21,305,315,367].

Для розробки даних актуальних та перспективних проблем необхідна творча співпраця та консультативні підходи різних спеціалістів в різних областях

медицини. Проте ми відводимо перспективне значення лікарю, який вирішує перспективні задачі по оцінці ЯЖ [88,154,166,323].

Гістеректомія, проведена в пізньому репродуктивному та перименопаузальному віці, призводить до підвищення атерогенних фракцій крові (загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ) та зниженню антиатерогенних фракцій (ЛПВЩ), а також виникненню інших метаболічних змін (збільшенню індексу маси тіла з перевагою абдомінального розподілення жирової тканини). Дані порушення виникають в більш молодому віці, ніж в загальній популяції [85,152,210]. Таким чином, гістеректомія через певний час, в зв'язку з віковим старінням, може призводити до розвитку метаболічних змін, які можуть підвищити ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Для корекції та подальшого покращення ЯЖ у жінок після гістеректомії необхідно проводити стійкі етапи для корекції. Реабілітаційна терапія повинна починатися на етапі підготовки до оперативного втручання з порозумінням для пацієнтки операційних етапів та необхідності її проведення. На етапі операції для пацієнтки необхідним являється вибір певного об'єму оперативного втручання [88,89,109,413]. Після операції необхідно проведення психопрофілактичних заходів з метою нормалізації у даної пацієнтки нормального відношення до життя, та відновлення ЯЖ [41,137,209].

Дані, що були отримані в результаті проведеної роботи свідчать, що ЯЖ у жінок з хірургічною менопазою значно знижена, особливо дані показники відповідають при використанні запропонованого нами опитувальника. Найбільше зниження ЯЖ було у пацієток при гістеректомії та оварієктомії, виконаних в медичних закладах. Прояви зниження ЯЖ жінок, в багато чому залежать від власних особливостей організму, наявності певних адаптаційних пристосувань, наявності існуючих метаболічних порушень, періоду настання менопаузи та інших параметрів впливу на здоров'я. Розділення оцінки за допомогою опитувальника на критерії впливу дає можливість орієнтуватися в спеціалізації та наданні медичної допомоги [8,37,237].

Викладені у розділі результати дослідження були представлені у наступних публікаціях:

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61.
2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. Здоровье женщины. 2012;(1):185-7.
3. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. Воен. медицина. Беларусь. 2015;(1):61-3.
4. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.
5. Artyomenko V, Kozhukhar A, Shapoval N, Chumak Z, Mnih L, Nastradina N. The basic laparoscopic skills long-term survival: new prediction scale. In: ICERI2019 Proceedings. 12th annual International Conference of Education, Research and Innovation; 2019 Nov 11-13; Seville, Spain. Seville; 2019. p. 3047-56.
6. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.
7. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с.

8. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3.

9. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.

## РОЗДІЛ 9

ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ  
ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РІЗНОЇ ВІКОВОЇ КАТЕГОРІЇ

Рак ендометрія є шостим найбільш поширеним видом раку у жінок у всьому світі, захворюваність на який постійно зростає. Це збільшення може бути пов'язане з вдосконаленням діагностики захворювання у загальній популяції та у жінок з матковою кровотечею. Насьогодні найбільш часто чинниками ризику РЕ називають надлишкову масу тіла, старший вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, нуліпарність, раннє менархе, пізню менопаузу, гормональний дисбаланс та геномні зміни, в тому числі ті, що ведуть до розвитку гіперпластичних процесів ендометрія [58,137,202,214]. Поєднання цих факторів ризику при багатовимірному прогнозуванні теоретично мали б допомогти ідентифікувати жінок у загальній популяції з високим ризиком розвитку раку ендометрія, а також індивідуалізувати профілактику. З огляду на те що багато з чинників ризику є модифікованими, створення ефективних прогностичних моделей виглядає вельми перспективним напрямком [47,142]. Це ж стосується розробки діагностичних моделей які полегшують ранню діагностику, яка може призводити до ефективного використання діагностичних ресурсів та покращення виживання. Втім жодна з існуючих насьогодні прогностичних моделей не відповідає всім позиціям з метою профілактики то прогнозу розвитку захворювання [17,77,267,407].

При аналізі клініко-анамнестичних даних встановлено, що у контингенті обстежених жінок з ГПЕ та АГЕ деякі чинники ризику є більш поширеними аніж у контролі. У табл 9.1 наведені результати розрахунків шансів для основних клініко-анамнестичних параметрів у різних клінічних групах. Як видно з цих даних, основними факторами, що впливають на прогноз захворювання є вік, надлишкова вага тіла, наявність верифікованої синтропної патології, професійні

шкідливості, обтяжений спадковий анамнез, а також випадки рецидивування ГПЕ та АГЕ в анамнезі. Водночас багато з чинників, які за даними інших дослідників є важливими у визначенні прогнозу захворювання, виявилися менш значущими.

Таблиця 9.1

## Чинники ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрію

Чинник	ГПЕ		АГЕ	
	ВР (ДІ 95%)	ВШ (ДІ 95%)	ВР (ДІ 95%)	ВШ (ДІ 95%)
ІМТ>25 кг/м <sup>2</sup>	0,24 (0,22; 0,26)	0,56 (0,22; 0,66)	0,37 (0,34; 0,40)	1,02 (0,37; 1,11)
ІМТ>30 кг/м <sup>2</sup>	0,57 (0,38; 0,84)	1,56 (0,58; 2,31)	1,93 (1,42; 2,63)	6,05 (2,22; 8,21)
Метаболічний синдром	0,97 (0,80; 1,18)	2,90 (1,07; 3,53)	1,52 (1,26; 1,83)	4,99 (1,84; 6,02)
Синдропні захворювання	0,69 (0,58; 0,82)	2,00 (0,74; 2,38)	0,90 (0,76; 1,06)	2,71 (1,00; 3,20)
Обтяжений спадковий анамнез	0,38 (0,35; 0,40)	1,03 (0,38; 1,10)	0,75 (0,71; 0,80)	3,11 (1,14; 3,29)
Куріння	0,50 (0,47; 0,55)	1,48 (0,55; 1,63)	0,77 (0,71; 0,84)	2,61 (0,96; 2,84)
Аборти	0,45 (0,43; 0,47)	1,36 (0,50; 1,43)	0,71 (0,68; 0,74)	3,65 (1,34; 3,83)
Рецидиви	7,08 (0,87; 57,4)	20,64 (7,59; 167,41)	35,78 (4,69; 273,03)	152,41 (56,07; 1162,92)

Як видно з наведених у табл 9.1 даних для пацієнток з АГЕ значущість всіх проаналізованих чинників була більшою. У виборці зваженій за віком, на перший план вийшли такі фактори як наявність рецидивів ГПЕ (ВШ=20,64 (7,59;



167,41) та АГЕ (ВШ=152,41 (56,07; 1162,92). Для пацієнок з АГЕ додатковими чинниками ризику були ІМТ $\geq$ 30,00 кг/м<sup>2</sup> (ВШ=6,05 (2,22; 8,21), верифікований метаболічний синдром (ВШ=4,99 (1,84; 6,02), синтропні захворювання ендокринної системи (цукровий діабет та патологія щитоподібної залози) – ВШ=2,71 (1,00; 3,20), обтяжений спадковий анамнез (ВШ=3,11 (1,14; 3,29), чисельні аборти в анамнезі (ВШ=3,65 (1,34; 3,83). Натомість чинник куріння (ВШ=2,61 (0,96; 2,84) виявився менш значущим аніж можна було очікувати на підставі попереднього аналізу фахової літератури (див. Розділ 1).

В подальшому нами проведений регресійний аналіз для створення моделі прогнозування ризику малігнізації. В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

$$p = \frac{1}{1 + e^{b_0 + \sum b_i x_i}}$$

Примітка 1.  $b_0$  – зсув;

Примітка 2.  $b_i$ ,  $x_i$  – коефіцієнти при відповідних перемінних.

Після обрахунку (Рис. 9.1) одержано наступне рівняння:

$X = 0,27 + 0,03A - 0,01age + 0,13Hif1 - 0,01VEGF + 0,11IGF + 0,06Ki67 - 0,18bcl2 - 0,05p53 - 0,17ERs + 0,05ER - 0,08PRs - 0,12PR - 0,08T + 0,10tel + 0,11HOMA-IR - 0,02BMI + 0,27abortion + 0,20history$

```
Multiple Regression Results
Dependent: prognosis      Multiple R = ,62359262      F = 10,81722
                          R^2 = ,38886775      df = 18,306
No. of cases: 325        adjusted R^2 = ,35291879      p = 0,000000
                          Standard error of estimate: ,193611043
Intercept: ,271182315 Std.Error: ,2481315 t( 306) = 1,0929 p = ,2753

  atypia b* = ,028          age b* = -,01              Hif-1a b* = ,131
  VEGF b* = -,01           IGF b* = ,106            Ki-67 b* = ,057
  bcl-2 b* = -,18         p53 b* = -,05           ER-stroma b* = -,17
  ER b* = ,045           PR-stroma b* = -,08     PR b* = -,12
  T b* = -,08            telomerase b* = ,101    HOMA-IR b* = ,114
  BMI b* = -,02          abortion b* = ,271      history b* = ,201
(significant b* are highlighted in red)
```

Рисунок 9.1 Результати регресійного аналізу впливу різних маркерів на прогноз захворювання у жінок з гіперплазією ендометрія (n=325). Значущі (p<0,05) чинники подано червоним.

При поглибленому аналізі встановлено, що найбільш значущими предикторами прогнозу є вираженість гіпоксії (експресія Hif-1 $\alpha$ ), ступінь інсулінорезистентності (експресія IGF та значення індексу НОМА-IR), активність апоптозу (експресія bcl-2), функціональний стан рецепторів стромі до естрогенів (ERs) та рецепторів NR3C3 ендометрія до прогестерону, активність теломерази, множинні аборти в анамнезі та обтяжений спадковий анамнез (табл 9.2).

Таблиця 9.2

Результати регресійного аналізу у пацієток з ГПЕ та АГЕ

R=0,62 R<sup>2</sup>=0,39 зважена R<sup>2</sup>=0,35 F(18,31)=10,82

Показник	b*	$\sigma b^*$	b	$\sigma b^*$	t	P
1	2	3	4	5	6	7
Проміжний вільний член			0,27	0,25	1,09	0,28
Атипія	0,03	0,08	0,01	0,04	0,35	0,73
Вік	-0,01	0,05	-0,0003	0,002	-0,14	0,89
Hif-1 $\alpha$	0,13	0,05	0,05	0,02	2,40	0,01
VEGF	-0,007	0,05	-0,002	0,01	-0,15	0,88
IGF-1	0,11	0,05	0,09	0,04	2,31	0,02
Ki-67	0,06	0,07	0,03	0,03	0,78	0,43
bcl-2	-0,18	0,04	-0,14	0,04	-3,87	0,0001
p53	-0,05	0,04	-0,04	0,04	-1,14	0,25
ER у стромі	-0,17	0,05	-0,14	0,04	-3,63	0,0003

Кінець табл 9.2

1	2	3	4	5	6	7
ER у функціональному шарі	0,04	0,04	0,04	0,04	0,98	0,33
PR у стромі	-0,08	0,04	-0,02	0,01	-1,70	0,09
PR у функціональному шарі	-0,12	0,05	-0,09	0,03	-2,71	0,007
Відносна довжина теломер	-0,08	0,05	-0,09	0,05	-1,71	0,09
Теломераза	0,10	0,05	0,07	0,03	2,20	0,03
НОМА-IR	0,11	0,04	0,07	0,03	2,50	0,01
ІМТ	-0,02	0,04	-0,002	0,003	-0,47	0,64
Аборти в анамнезі	0,27	0,05	0,06	0,01	5,64	<0,000 1
Обтяжений спадковий анамнез	0,20	0,05	0,16	0,04	4,21	<0,000 1

Для наведених даних коефіцієнти множинної регресії були наступними:  
 $R=0,62$   $R^2=0,39$  при  $F=10,82$  ( $p<0,001$ )

Подібні дані були одержані при розрахунку показників гребневої ридж-регресії. Застосування такого підходу (табл 9.3) дало при  $df=18$  суму квадратів регресії 6,84 при  $F=9,76$  ( $p<0,001$ )

Таблиця 9.3

## Аналіз варіабельності з розрахунком гребневої регресії

Показники	Сума квадратів	df	Квадрат математичного очікування	F	P
Регресія	6,84	18	0,38	9,76	<0,000001
Залишки	11,93	306	0,04		
Всього	18,77				

Примітка df – число довільностей

У таблиці 9.4 показана кореляція коефіцієнтів гребневої регресії у дослідженні. При значенні  $\lambda=0,10$  майже всі показники регресійної моделі практично не корелювали один з одним. Таким чином прояви мультиколінеарності у базі даних були мінімальними.

Відповідно, при аналізі коваріативності одержана матриця (табл 9.5) яка містить значення, що свідчать про невисоку варіабельність аналізованих показників.

Ще один важливий аспект – наявність так званих «залишків». На відміну від похибок вони реалізуються при перевірці якості моделі, коли вона запускається для індивідуальних значень, притаманних певній одиниці спостереження (наприклад, конкретна пацієнтка із повним спектром обстежень відповідно до рекомендованої діагностичної програми). В ідеалі, якщо розроблена прогностична модель є коректною, діаграма розсіяння залишків, побудована щодо незалежної перемінної, буде мати стохастичний характер із значеннями близькими до нуля (рис 9.2-9.7). Якщо модель некоректна, то може виникнути ситуація коли «залишки» є більшими, що пов'язано з особливостями поліноміальних функцій, аж до розгалуження спостережуваних значень.

Таблиця 9.4

## Кореляція коефіцієнтів гребневої регресії

Полказники	Вік	Hif-1 $\alpha$	VEGF	IGF-1	Ki-67	bcl-2	p53	ER у стр.	ER у еп. кл.	PR у стр.	PR у еп. кл.	T	Активність теломерази	НОМА-IR	ІМТ	Аборти	Обтяж. спадк. анамнез
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Атипія	0,02	-0,32	-0,05	0,02	-0,63	-0,02	0,05	0,10	-0,03	-0,03	0,04	-0,04	0,02	0,08	0,07	-0,07	-0,01
Вік		-0,09	0,12	0,04	0,01	-0,01	-0,02	0,004	-0,03	-0,03	-0,02	0,10	0,09	0,05	0,02	0,16	0,01
Hif-1 $\alpha$			-0,03	-0,06	-0,08	-0,03	0,04	-0,02	0,05	0,01	-0,004	0,06	0,004	0,05	0,02	0,003	0,003
VEGF				0,03	-0,001	0,02	-0,01	-0,10	0,06	0,02	0,02	0,04	0,03	-0,002	0,05	0,04	-0,04
IGF-1					0,0001	0,05	-0,02	0,04	-0,02	0,07	-0,08	0,06	-0,01	-0,03	-0,02	-0,04	-0,12
Ki-67						0,07	-0,03	-0,01	-0,01	-0,0003	0,04	0,03	0,03	0,01	-0,11	-0,05	0,05

Продовження табл 9.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
bcl-2							-0,02	-0,06	-0,07	0,04	-0,02	0,006	0,01	-0,03	-0,03	0,03	-0,03
p53								0,06	0,01	-0,01	-0,003	-0,05	-0,04	-0,01	-0,01	-0,11	0,11
ER у стр.									-0,03	-0,07	-0,07	0,07	0,08	0,06	-0,05	0,01	0,07
ER у еп. кл.										0,02	-0,09	-0,04	-0,03	0,04	0,04	0,02	0,03
PR у стр.											-0,06	-0,02	-0,004	-0,07	-0,09	-0,06	0,09
PR у еп. кл.												-0,11	0,02	-0,003	0,01	0,01	-0,06
Відносна довжина теломер (T)													0,07	0,03	-0,01	0,06	0,06



Таблиця 9.5

## Коефіцієнти коваріації регресійної моделі

Показник	Атипі	Вік	Hif-1 $\alpha$	VEGF	IGF-1	Ki-67	bcl-2	p53	ER у стромі	ER у еп.	PR у стромі	PR у еп.	T	Актив теломе рази	НОМ А-IR	ІМТ	Аборти	Обтяжен спадк. анамнез
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Атипія	0,001	0,00001	-0,0002	-0,00002	0,00002	-0,00006	-0,00002	0,00006	0,0001	-0,00003	-0,00001	-0,00005	-0,00007	0,00002	0,00007	0,00008	-0,00003	-0,00001
Вік	0,00001	0,00003	-0,00003	0,00003	0,00003	0,00001	-0,00001	-0,00001	0,00001	-0,00002	-0,00001	-0,00001	0,00001	0,00005	0,00002	0,00000	0,00003	0,00001
Hif-1 $\alpha$	-0,00002	-0,00003	0,0004	-0,00009	-0,00005	-0,00005	-0,00002	0,00003	-0,00001	0,00004	0,00002	-0,00003	0,00006	0,00002	0,00025	0,00002	0,00002	0,00002
VEGF	-0,00002	0,00003	-0,00009	0,0002	0,00001	-0,000001	0,00009	-0,00005	-0,00005	0,00003	0,00003	0,00007	0,00003	0,00001	-0,00001	0,00002	0,00007	-0,00002
IGF-1	0,000019	0,00003	-0,00005	0,00002	0,001	0,000001	0,00006	-0,00002	0,00006	-0,00002	0,00003	-0,00001	0,00001	-0,00001	-0,00003	-0,00003	-0,00002	-0,0002
Ki-67	--0,00006	0,00001	-0,00005	-0,00001	0,000001	0,00008	0,00007	-0,00003	-0,00001	-0,00001	-0,00001	0,00003	0,00005	0,00003	0,00001	-0,00001	-0,00002	-0,00005



Продовження табл 9.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
bcl-2	- 0,000 02	- 0,000 01	- 0,00002	0,00000 9	0,000 06	0,000 08	0,001	- 0,000 03	- 0,00007	- 0,000 09	0,000 02	- 0,000 03	0,00 001	0,00001	- 0,000 03	- 0,000 004	0,00001	-0,00004
p53	0,000 06	- 0,000 001	0,00003	- 0,00000 5	- 0,000 02	- 0,000 033	- 0,000 03	0,001	0,00008	0,000 01	- 0,000 005	- 0,000 004	- 0,00 009	- 0,00004	- 0,000 006	- 0,000 001	- 0,00004	0,0001
ER у стромі	0,000 1	0,000 0001	- 0,00001	- 0,00005	0,000 06	- 0,000 01	- 0,000 07	0,000 08	0,001	- 0,000 05	- 0,000 03	- 0,000 08	0,00 01	0,00009	0,000 06	- 0,000 007	0,00000 3	0,00009
ER у функціона льному шарі (ФШ)	- 0,000 03	- 0,000 002	0,00004	0,00003	- 0,000 02	- 0,000 01	- 0,000 09	0,000 01	- 0,00005	0,001	- 0,000 008	- 0,000 01	- 0,00 008	- 0,00004	0,000 04	0,000 006	0,00001	0,00004
PR у стромі	- 0,000 01	- 0,000 001	0,00000 2	0,00000 3	- 0,000 030	- 0,000 000	0,000 02	- 0,000 005	- 0,00003	- 0,000 008	0,000 1	- 0,000 02	- 0,00 001	- 0,00000 1	- 0,000 02	- 0,000 004	- 0,00000 8	0,00004
PR у ФШ	0,000 05	- 0,000 001	- 0,00000 3	0,00000 7	- 0,000 010	0,000 04	- 0,000 03	- 0,000 004	- 0,00008	- 0,000 01	- 0,000 02	0,001	0,00 02	0,00002	- 0,000 002	0,000 001	0,00000 5	-0,00007

Кінець табл 9.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Відносна довжина теломер (Т)	- 0,000 07	0,000 01	0,00006	0,00003	0,000 1	0,000 05	0,000 01	- 0,000 09	0,0001	- 0,000 08	- 0,000 01	- 0,000 02	0,00 3	0,0001	0,000 04	- 0,000 002	0,00003	0,00012
Експресія теломераз и (ЕТ)	0,000 02	0,000 005	0,00000 2	0,00001	- 0,000 01	0,000 03	0,000 01	- 0,000 04	0,00009	- 0,000 04	- 0,000 001	0,000 02	0,00 013	0,001	0,000 02	- 0,000 002	0,00000 3	- 0,000100 1
НОМА-IR	0,000 07	0,000 002	0,00003	- 0,00000 1	- 0,000 03	0,000 01	- 0,000 03	- 0,000 006	0,00006	0,000 04	- 0,000 02	- 0,000 002	0,00 004	0,00002	0,000 7	0,000 0001	0,00000 2	0,000005
ІМТ	0,000 008	0,000 000	0,00000 2	0,00000 2	- 0,000 003	- 0,000 01	- 0,000 004	- 0,000 001	- 0,00000 7	0,000 006	- 0,000 004	0,000 001	- 0,00 000 2	- 0,00000 2	0,000 0001	0,000 01	- 0,00000 01	0,000002
Аборти в анамнезі	- 0,000 02	0,000 003	0,00000 1	0,00000 7	- 0,000 02	- 0,000 01	0,000 01	- 0,000 04	0,00000 3	0,000 01	- 0,000 008	0,000 005	0,00 003	0,00000 3	0,000 002	- 0,000 0001	0,0001	-0,00007
Обтяжена спадковість	- 0,000 01	0,000 001	0,00000 2	- 0,00002	- 0,000 2	- 0,000 05	- 0,000 04	0,000 1	0,00009	0,000 04	0,000 04	- 0,000 07	0,00 01	-0,0001	0,000 005	- 0,000 002	- 0,00007	0,001

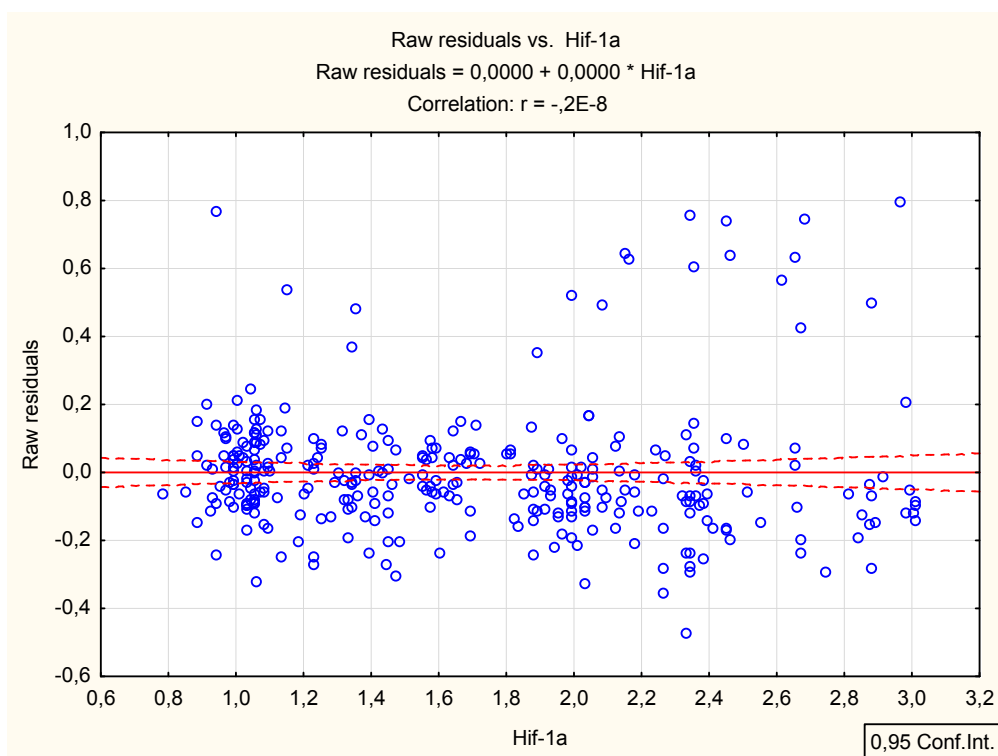
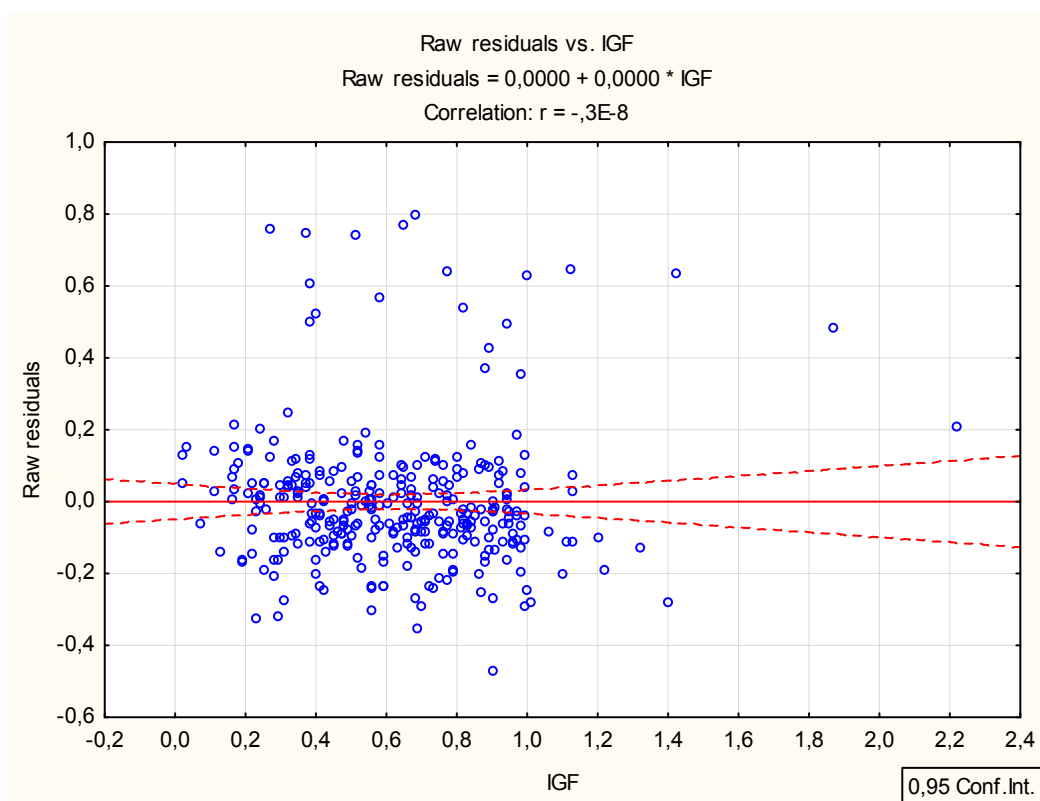
Рисунок 9.2 Залишки для експресії Hif-1 $\alpha$ 

Рисунок 9.3 Залишки для експресії IGF-1

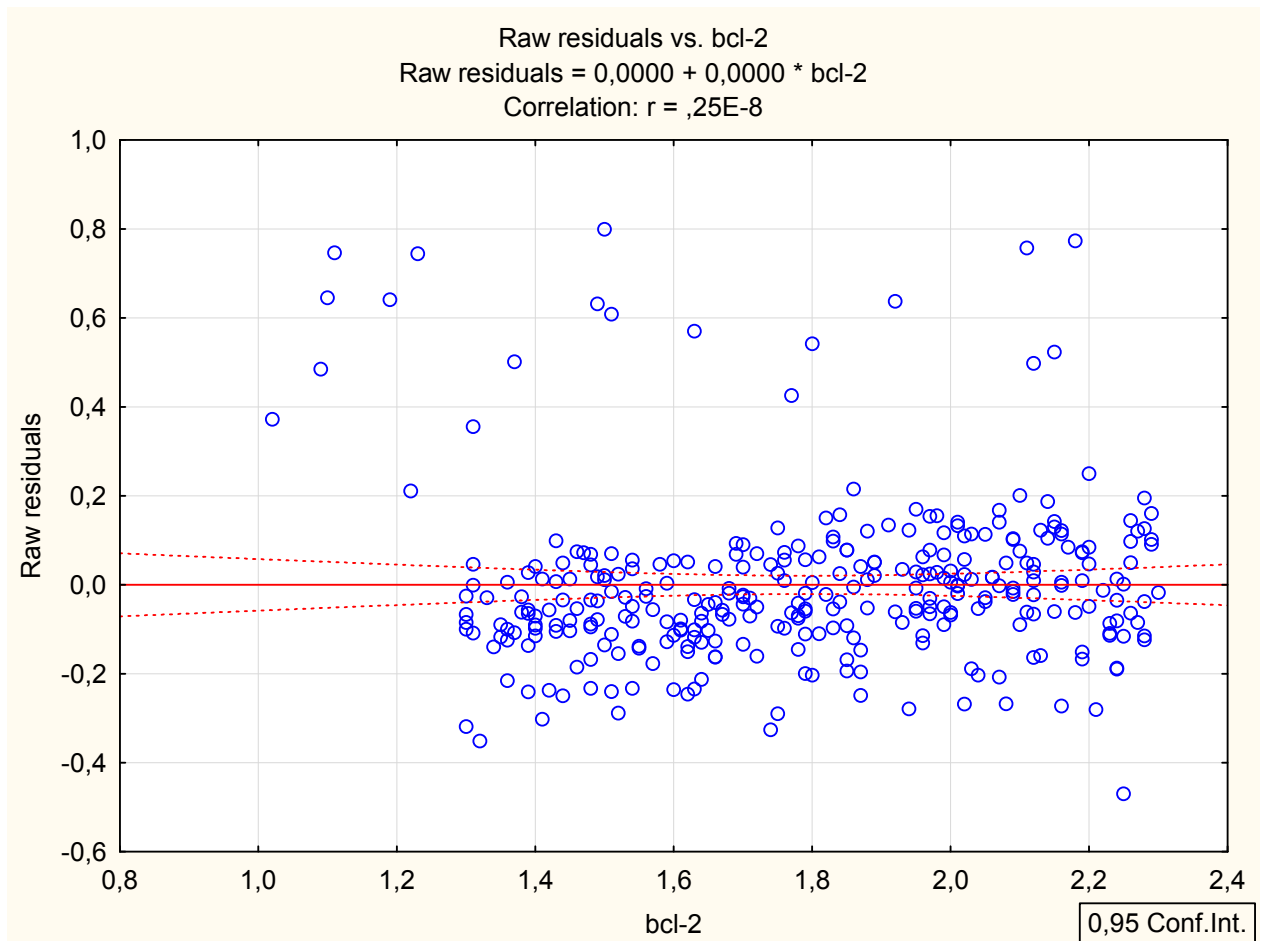


Рисунок 9.4 Залишки для експресії bcl-2

В результаті розрахування для нашого вивчення являється кореляція залишків, що може вказувати на те, які є певні закономірності зміни останніх, й можуть бути спричинені по-перше відсутністю в моделі важливого фактору або декількох факторів, що в значній мірі визначають зміни результативного показника, по-друге неправильним вибором форми зв'язку, в нашому дослідженні не стільки небезпечна автокореляція початкових (мається на увазі не перетворених) рівнів ряду динаміки, скільки автокореляція залишків [58,202,414].

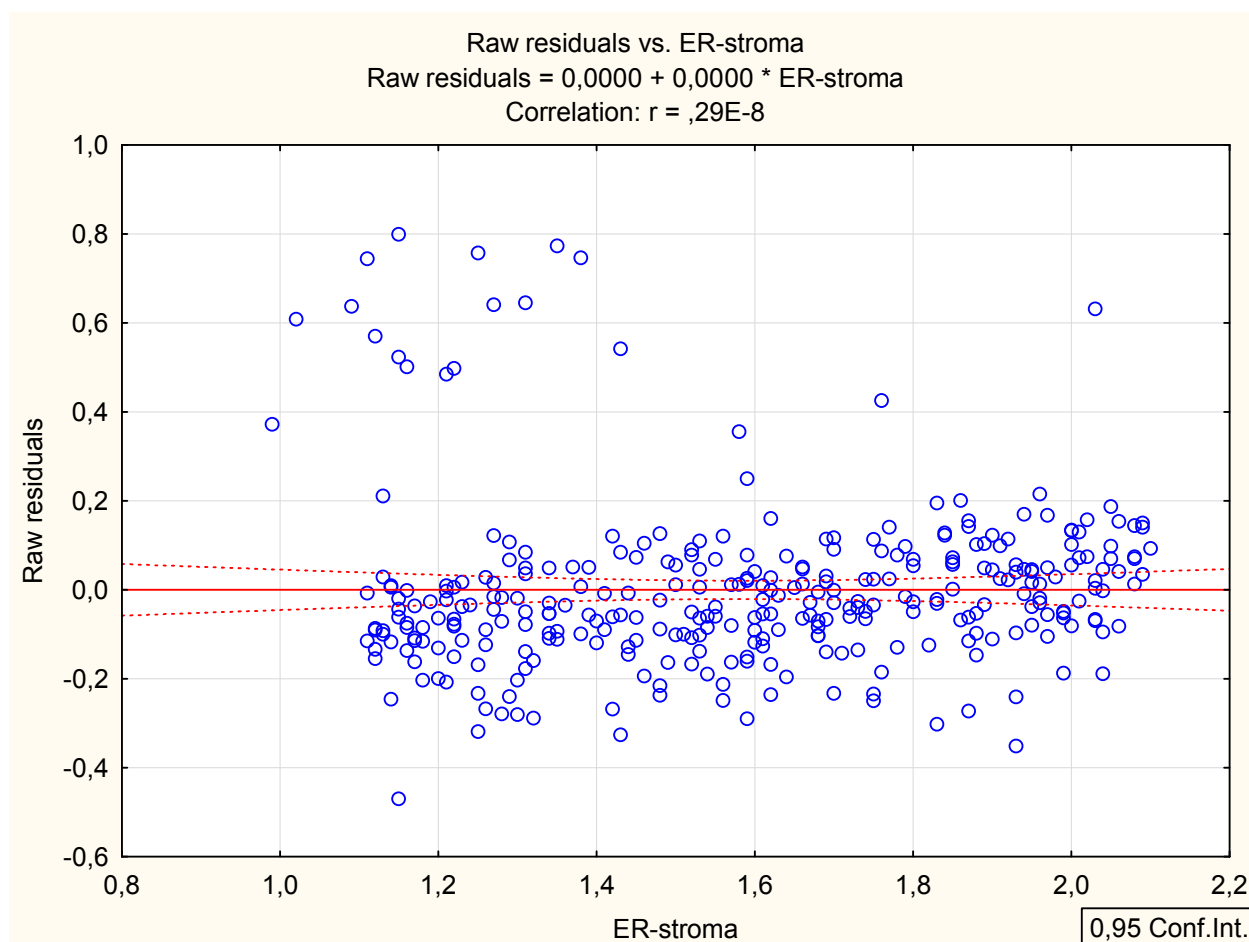


Рисунок 9.5 Залишки для експресії ER у стромі

Графік залишків показує досить випадкову закономірність - перший залишок позитивний, два наступні негативні, четвертий позитивний і останній залишковий негативний. Ця випадкова закономірність вказує на те, що лінійна модель забезпечує гідну відповідність даним, що досить ймовірно простежується на ER у стромі [110,222,263].

Залишковий графік зазвичай використовується для пошуку проблем з регресією. Деякі набори даних не є добрими кандидатами для регресії, зокрема: гетероскедастичні дані (точки на дуже різній відстані від середньої лінії), і підтверджує спроможність нашої моделі.

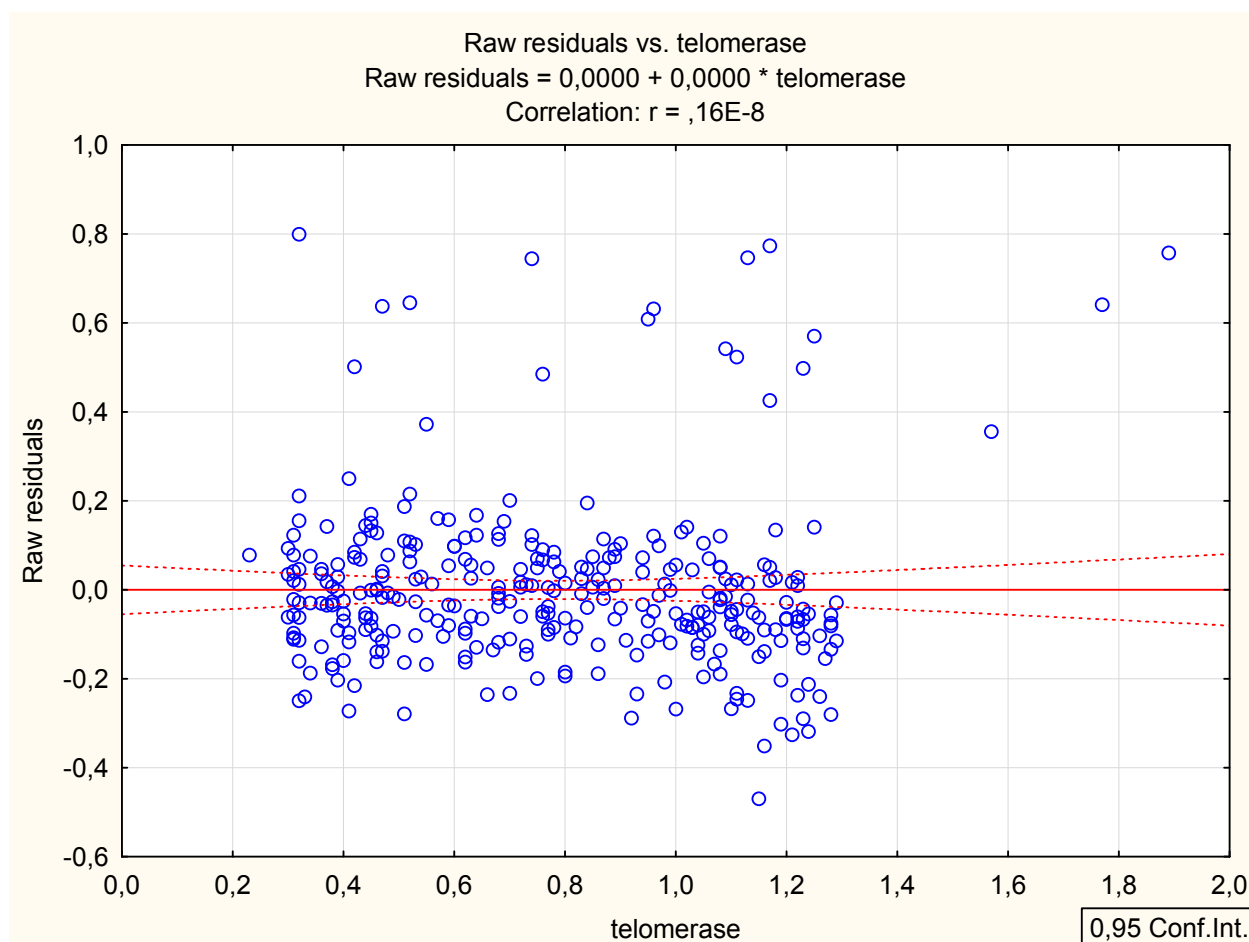


Рисунок 9.6 Залишки для експресії теломеразы

Залишком спостережуваної змінної, вдносно нашого дослідження по експресії активності теломеразы, є різниця між цим спостережуваним значенням та оцінкою значення досліджуваної величини. Як видно із представленого на риунку зображення, даний показник характеризується правильним вибором для діагностичної цінності, й володіє певними показниками, які дають змогу ймовірно трактувати його величини, по відношенню до ГПЕ та АГЕ та незмінного ендометрія [47,77,199,238].

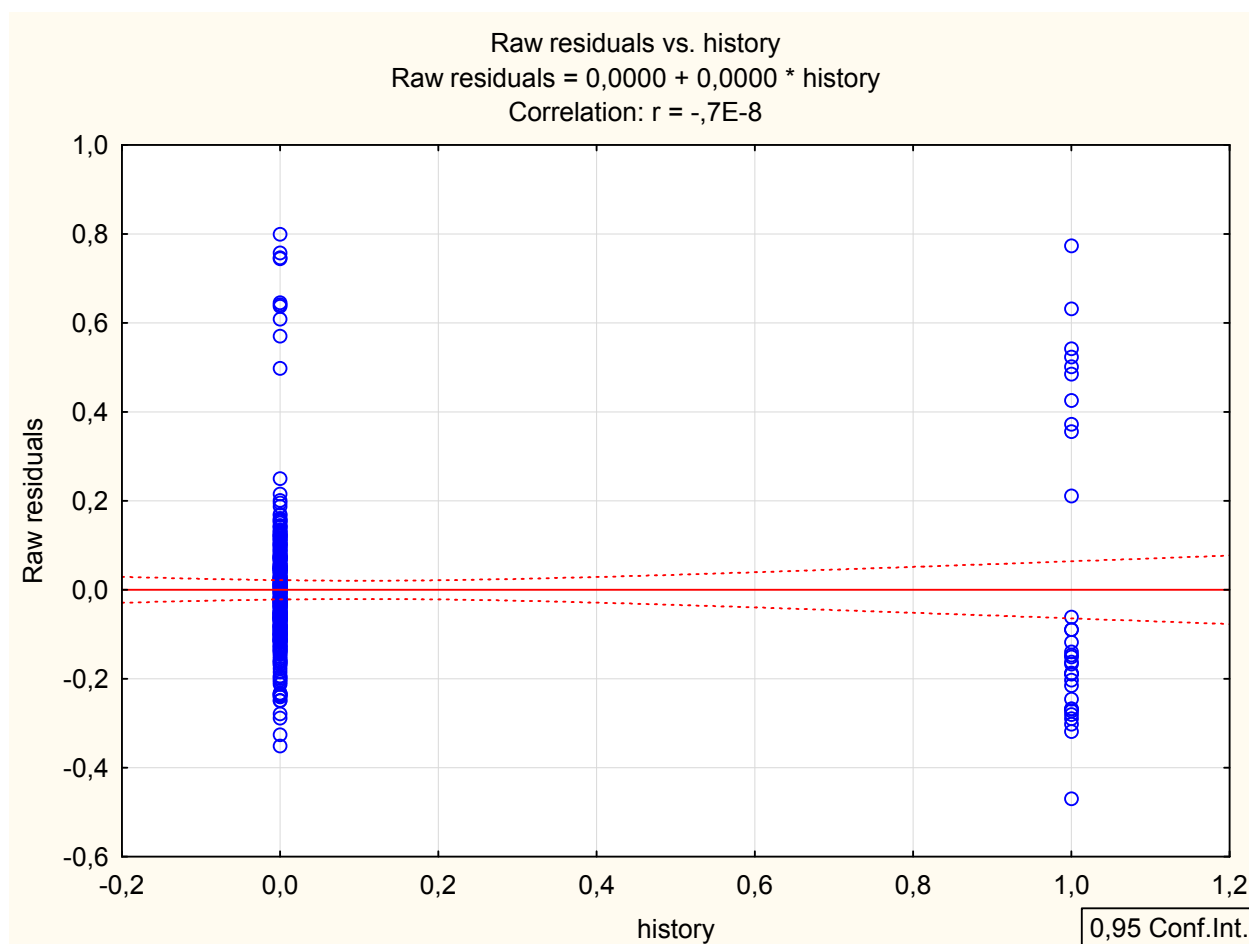
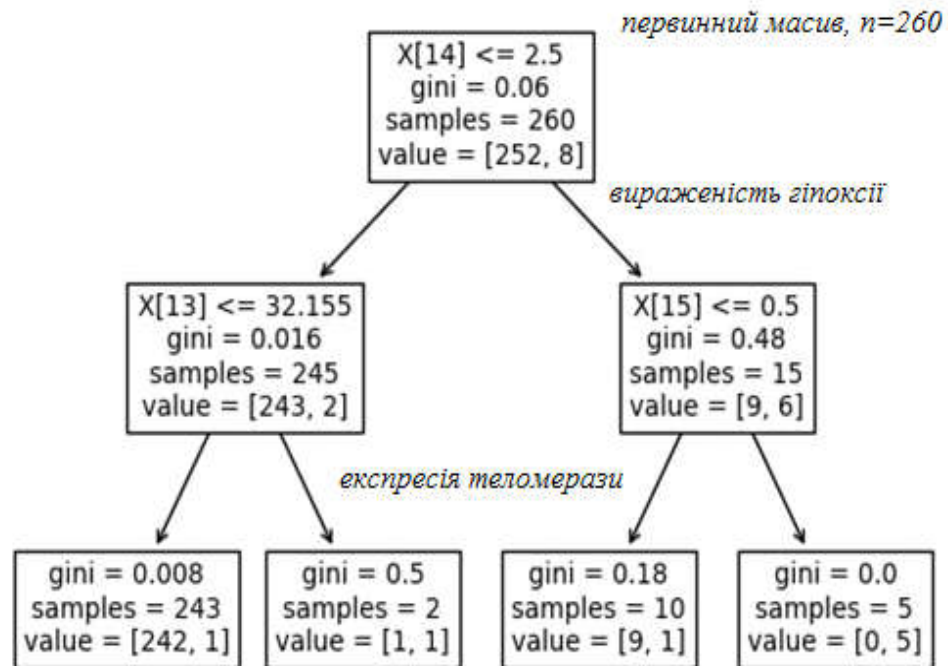


Рисунок 9.7 Залишки для обтяженого спадкового анамнезу

Наводимо результати навчання моделі з використанням технології “machine learning” (це підгалузь штучного інтелекту в галузі інформатики, яка часто застосовує статистичні прийоми для надання комп’ютерам здатності «навчатися» (тобто, поступово покращувати продуктивність у певній задачі) з даних, без того, щоби бути програмованими явно). Як видно з діаграми (рис. 9.8) основним дистрактором є вираженість гіпоксії, маркером якої є експресія Hif-1 $\alpha$ . В подальшому поділ відбувається за активністю теломерази та відносною довжиною теломер Т. Нарешті велике значення у прогнозі відіграє наявність обтяженого спадкового анамнезу.



Матриця помилок:

```
[[63 0]
```

```
[ 0 2]]
```

Коефіцієнти:

```
[[ 1.71256195e-01 -6.56779138e-02 -4.29216820e-03 8.79587655e-02
```

```
5.85174056e-01 6.38871767e-01 -8.90707874e-02 1.13892114e-03
```

```
2.56749008e-01 -8.62296033e-02 -1.58338633e-02 3.61328787e-01
```

```
-2.37408624e-02 1.13603049e-01 1.47393929e+00 2.29603802e+00]]
```

Зсув:

```
[-8.56682664]
```

Матриця помилок:

```
[[62 1]
```

```
[ 0 2]]
```

```
import pandas as pd
```

```
from sklearn.linear_model import LogisticRegression
```

```
from sklearn.model_selection import train_test_split
```

```
from sklearn.metrics import confusion_matrix
```

```
from sklearn.tree import DecisionTreeClassifier
```

```
from sklearn.tree import plot_tree
```

```
import matplotlib.pyplot as plt
```

Рисунок 9.8 Результати PMML (Predictive Model Markup Language) аркуш 1



```

# data = pd.read_excel('batya.xlsx')
# data = data.fillna(0)
# y = data[['прогноз']]
X = data.drop(columns=['прогноз'])
# X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.2, random_state=42, stratify=y)
# lr = LogisticRegression()
# lr.fit(X_train, y_train)
# y_pred_lr = lr.predict(X_test)
# print('Матрица ошибок:')
print(confusion_matrix(y_test, y_pred_lr))
# print('Коэффициенты:')
print(lr.coef_)
# print('Сдвиг:')
print(lr.intercept_)
# tree = DecisionTreeClassifier(max_depth=2)
# tree.fit(X_train, y_train)
# y_pred_tree = tree.predict(X_test)
# print('Матрица ошибок:')
print(confusion_matrix(y_test, y_pred_tree))
# plot_tree(tree) plt.show()

```

Рисунок 9.8 Результати PMML (Predictive Model Markup Language) аркуш 2

На діаграмі 9.9 наведені результати узагальнення важливості окремих показників для прогнозування. Найбільше значення має кількість абортів в анамнезі ( $t=5,37$ ), експресія bcl-2 ( $t=3,76$ ), експресія ER у стромі ( $t=3,69$ ), обтяжений спадковий анамнез ( $t=3,67$ ). Значно менший вплив на прогноз захворювання чинили експресія PR у функціональному шарі ендометрія ( $t=2,77$ ), поєднання атипії з обтяженим анамнезом ( $t=2,55$ ), рівень інсулінорезистентності за індексом НОМА-IR ( $t=2,55$ ), активність теломерази ( $t=2,33$ ), експресія Hif-1 $\alpha$  ( $t=2,32$ ), експресія IGF ( $t=2,10$ ). Ізольована атипія без вказівок на обтяжений спадковий анамнез мала вагу  $t=1,87$ . Ще менш значущими виявилися такі ознаки як експресія PR у стромі -  $t=1,50$  та довжина теломер -  $t=1,54$ . Сумнівною за даними аналізу є роль ізольованого зростання експресії ER в ендометрії ( $t=1,03$ ) та експресією білку p53 -  $t=1,11$ . Практично не чинили впливу на прогноз при ізольованому впливі такі ознаки як вік ( $t=0,48$ ), експресія Ki-67 ( $t=0,88$ ) та ІМТ ( $t=0,48$ ). Найменше прогностичне значення мала експресія VEGF ( $t=0,02$ ).

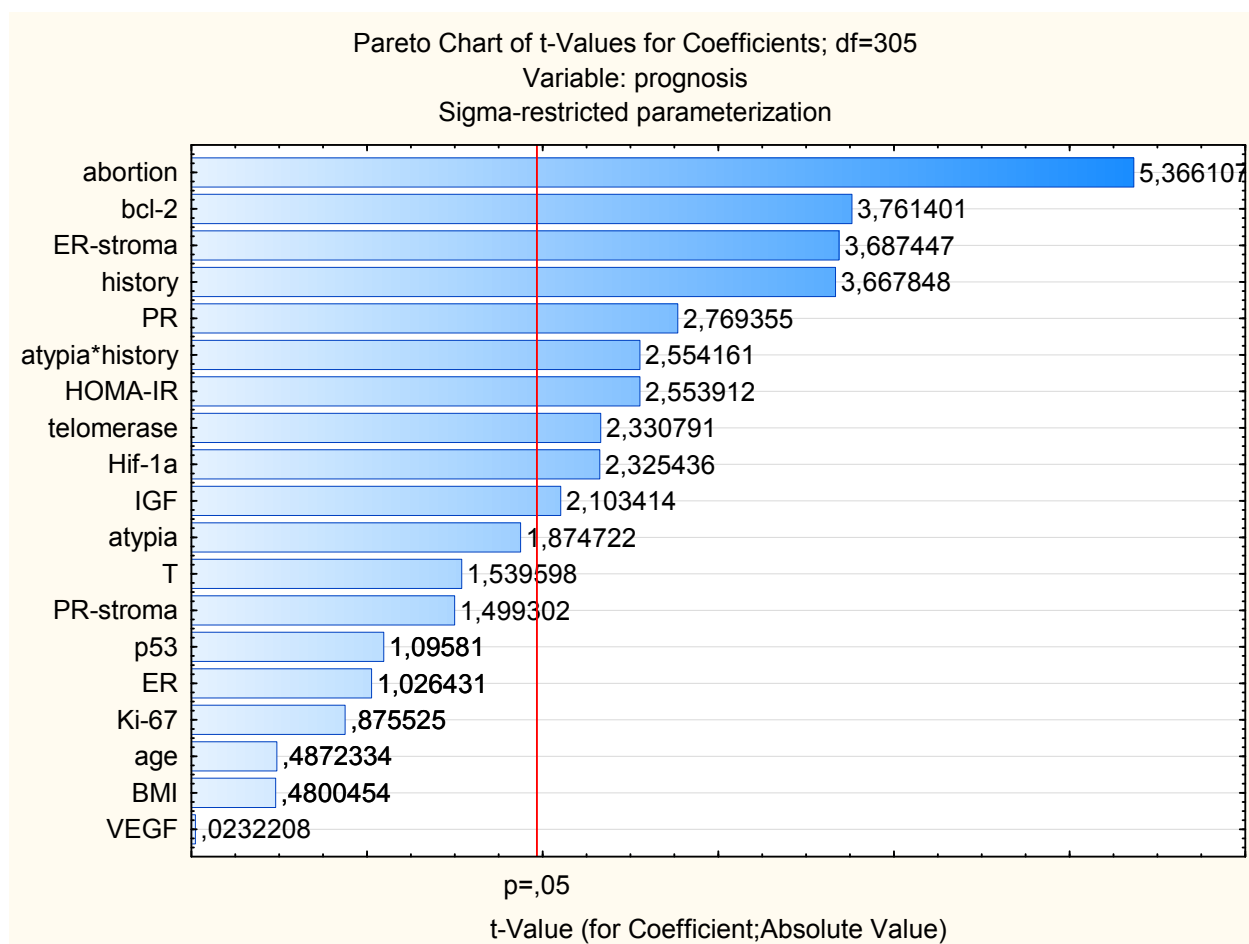


Рисунок 9.9 Кумулятивна залежність розподілу предикторів за значущістю (діаграма Парето)

Про достатню ефективність розробленої моделі свідчить співставлення відповідності виявлених залишків із нормальним розподілом (рис. 9.10). В цілому, чим ближче такі залишки до нуля (тобто, низькі або незначущі), тим вище впевненість дослідника в своєму виборі числа чинників.

Таким чином, розроблена регресійна модель адекватна практичним потребам і може бути рекомендована для широкого використання у клінічній практиці.

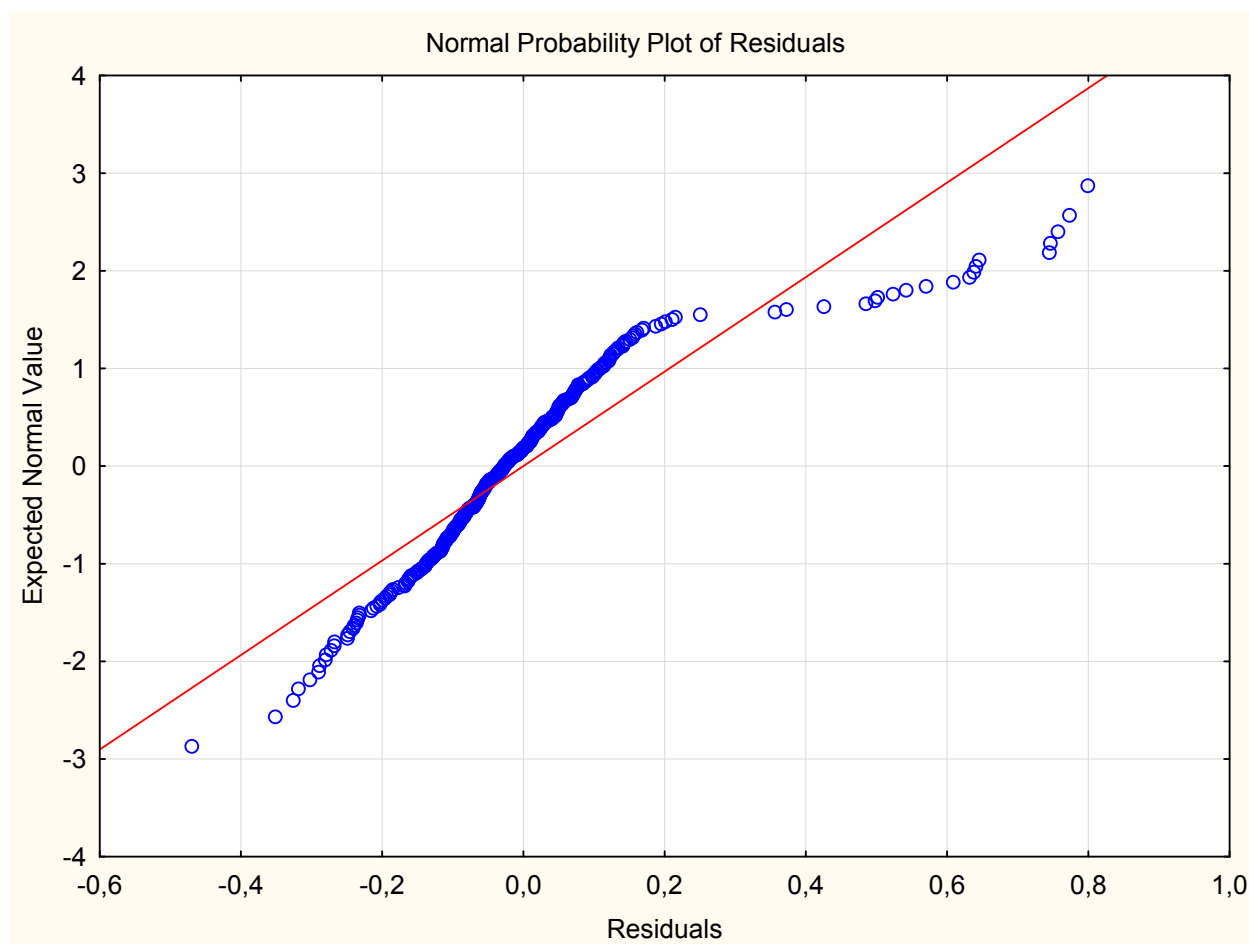


Рисунок 9.10 Розподіл залишків регресійної моделі

Наводимо приклад застосування розробленої моделі на практиці. Пацієнтка С., 50 років з АГЕ мала помірні зміни експресії Hif-1, обтяжений спадковий анамнез та низьку активність теломерази. Після обчислення одержаний результат  $X=0,49$  ( $<1$ ), тобто ризик малігнізації у цієї пацієнтки є мінімальним (табл 9.6)

Таблиця 9.6

## Приклад застосування регресійної моделі

Показник	b-зважена	V	b-зважена -* V
Атипія	0,01	1	0,01
Вік	-0,0003	50	-0,01
Hif-1a	0,05	3,00	0,16
VEGF	-0,002	1,10	-0,002
IGF-1	0,09	2,1	0,18
Ki-67	0,03	1,04	0,03
bcl-2	-0,14	0,98	-0,14
p53	-0,04	1,52	-0,06
ER у стромі	-0,14	1,50	-0,21
ER у еп. кл.	0,04	2,22	0,08
PR у стромі	-0,02	1,33	-0,02
PR у еп. кл.	-0,09	2,64	-0,25
T	-0,09	0,40	-0,04
Активність теломерази	0,08	1,23	0,09
НОМА-IR	0,07	3,24	0,22
ІМТ	-0,002	26,65	-0,04
Аборти в анамнезі	0,06	1	0,06
Обтяжений спадковий анамнез	0,16	1	0,16
Вільний член			0,27
Прогноз			0,49
-95,0% CL			0,32
+95.,0% CL			0,66

Зважаючи на те, що виконання більшості зазначених вище тестів вимагає серйозної лабораторної бази являє значний інтерес питання можливості

застосування для прогнозування стандартних анамнестичних даних. Нажаль, для прогнозування клінічного висліду у довготерміновій перспективі цих даних недостатньо (рис 9.11).

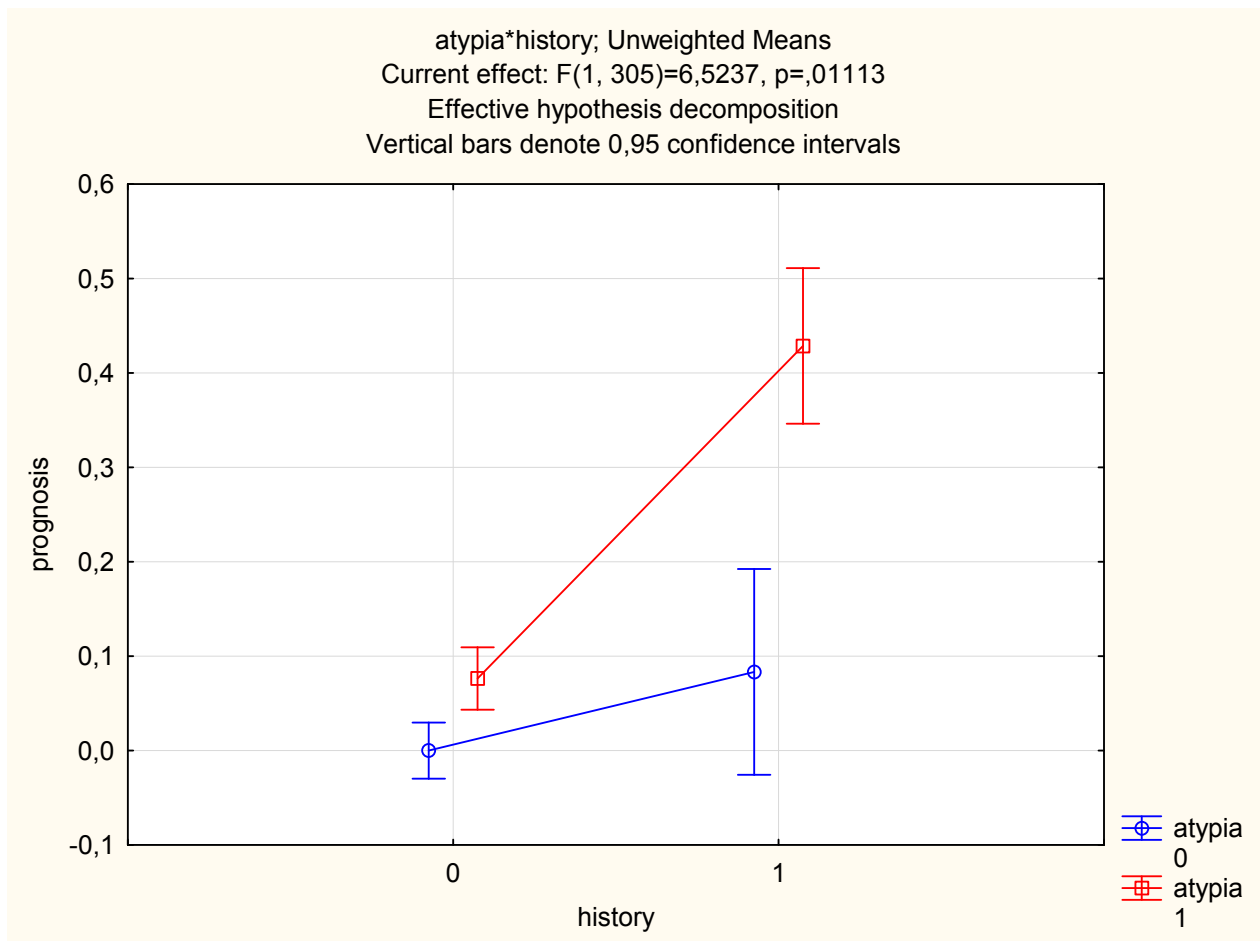


Рисунок 9.11 Перевірка гіпотези щодо ізольованого впливу факту атипії та наявності обтяженого анамнезу.

На подальших етапах дослідження проведений кластерний аналіз впливу різних чинників на прогноз захворювання (рис 9.12). Як видно з наведеної інформації найбільші евклідови відстані встановлені для віку, ІМТ та індексу інсулінорезистентності НОМА. Натомість, для всіх показників експресії білків, що відображають патогенетично важливі процеси в ендометрії значення евклідових відстаней були мінімальними.

Евклідова відстань є геометричним відстанні в багатовимірному просторі. Значення цього показнику визначеного між точками  $x$  і  $y$  в  $n$ -вимірному просторі обчислюється за наступною формулою:

$$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}$$

При розрахунку евклідових відстаней ми виходимо з припущення, що у регресійному рівнянні відображено багатовимірний простір, що дозволяє впевнено будувати припущення для кожного спостереження.

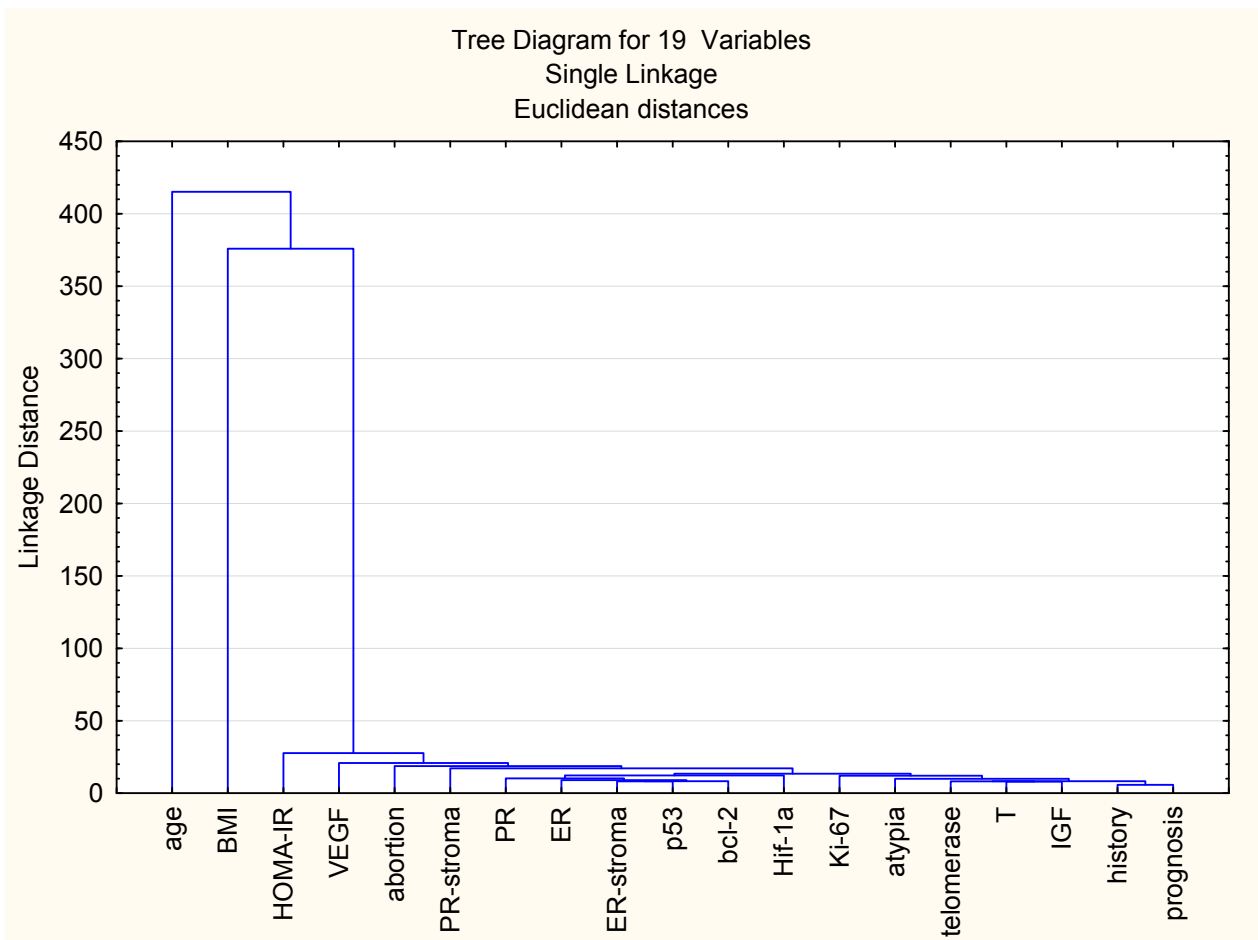


Рисунок 9.12 Результати кластерного аналізу

Таким чином, нами вдалося виявити 2 кластери. Перший утворюють два чинники – вік та ІМТ, відстань між якими дорівнює 11,52 од. Другий кластер утворений 17 різними чинниками, в тому числі: наявність атипії (ev=1,06), експресія Hif-1α (ev=0,59), VEGF (ev=1,99), IGF (ev=0,86), Ki-67 (ev=0,61), bcl-2 (ev=0,48), p53 (ev=0,32), ER у стромі (ev=0,35) та в епітелії залоз (ev=0,72), PR у стромі (ev=0,87) та в епітелії залоз (ev=1,11), відносна довжина теломер

( $ev=1,10$ ), експресія теломерази ( $ev=0,74$ ), НОМА-ІР ( $ev=3,14$ ), множинні аборти в анамнезі ( $ev=1,24$ ) та обтяжений спадковий анамнез ( $ev=1,37$ ).

Дещо інший розподіл зазначених чинників одержаний при факторному аналізі, проведеному методом головних компонент. Виділено два прихованих фактори які, впливають на прогноз гіперпластичних процесів ендометрію. Основним компонентом першого фактора (рис 10.13) є наявність клітинної атипії ( $F=-0,80$ ) та експресія Кі-67 ( $F=-0,77$ ).

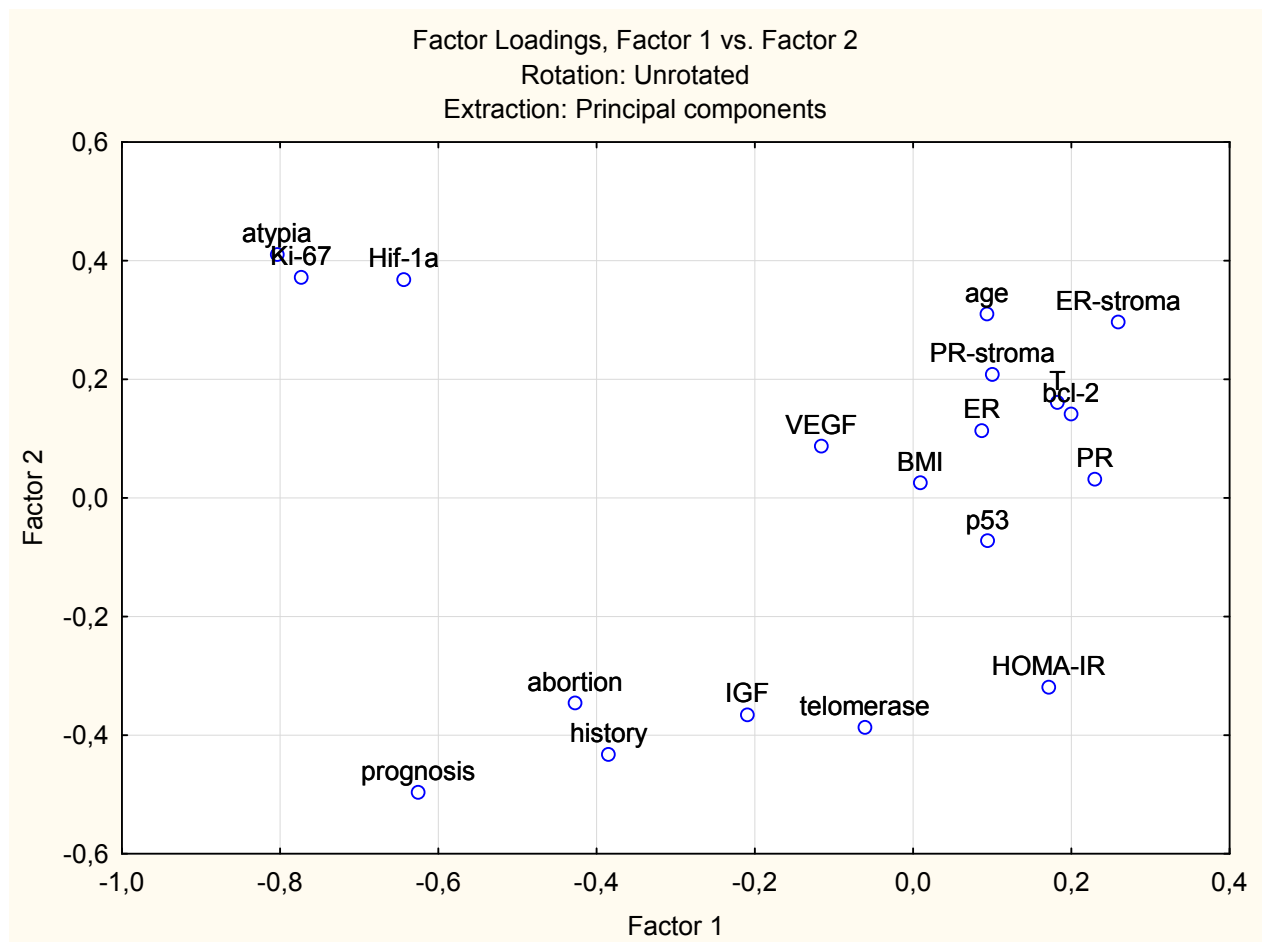


Рисунок 9.13 Результати факторного аналізу впливу різних чинників на прогнозу захворювання.

Для другого фактора чіткої преваленції знайдено не було (табл 9.7), проте більш вагомими у порівнянні із іншими виявилися експресія Hif-1 $\alpha$  ( $F=-0,37$ ), IGF ( $F=-0,37$ ), Кі-67 ( $F=0,37$ ) та теломерази ( $F=-0,39$ ).

Розрахункові значення критерію Кайзера-Мейера-Олкіна, який в нашому дослідженні дорівнював  $K=0,74$  дозволяють вважати одержані результати

факторного аналізу адекватними структурі вибірки. Водночас звертає на себе увагу різноспрямованість значень ваги різних факторів у виявлених факторах.

Після побудови всіх головних компонент (загальне число яких дорівнює числу ознак) залишкова дисперсія дорівнює 0, тобто задача має точне математичне рішення.

Таблиця 9.7

## Вага різних чинників у виявлених факторах

	Factor - 1	Factor - 2
Атипія	-0,80	0,41
Вік	0,09	0,31
Hif-1 $\alpha$	-0,64	0,37
VEGF	-0,12	0,09
IGF-1	-0,21	-0,37
Ki-67	-0,77	0,37
bcl-2	0,20	0,14
p53	0,09	-0,07
ER у стромі	0,26	0,30
ER у еп. кл.	0,09	0,11
PR у стромі	0,10	0,21
PR у еп. кл.	0,23	0,03
T	0,18	0,16
Активність теломерази	-0,06	-0,39
НОМА-IR	0,17	-0,32
ІМТ	0,009	0,03
Аборти в анамнезі	-0,43	-0,34
Обтяжений спадковий анамнез	-0,38	-0,43
Exp.Var	2,70	1,68
Prp.Totl	0,14	0,09



Однак зазвичай сумарна дисперсія ознак розкладається таким чином, що перші кілька компонент вже пояснюють велику частку цієї дисперсії, а решта майже нічого не додають до загального результату. Відповідно, не обов'язково виділення всіх компонент, достатньо обрати для потреб клінічного моніторингу найбільш значущі.

Резюмуючи вищевикладене, доцільно зазначити, що в цілому розроблена прогностична модель відповідає концепції згідно якої у центрі патогенетичних змін в ендометрії при ГПЕ та АГЕ лежить хронічна гіпоксія. Саме вона запускає компенсаторні механізми, які при неадекватній реалізації поглиблюють наявність молекулярно-генетичних та імуногістохімічних порушень. При цьому змінюється тривалість різних фаз клітинного циклу, й, відповідно, формуються умови до появи клітинної атипії, а у деяких випадках – й *cancer in situ*.

При застосуванні різних методів статистичного аналізу визначено, що найбільше значення для прогнозу гіперпластичних процесів ендометрія мають наявність клітинної атипії, обтяжений спадковий анамнез, інтенсивність хронічної гіпоксії, вираженість стимулюючих та інгібуючих впливів на процеси апоптозу, а також відповідність біологічному віку (відображенням чого є відносна довжина теломер).

## РОЗДІЛ 10

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основними причинами розвитку патолгічних станів ендометрія прийнято вважати не лише збільшення тривалості життя, тривалості репродуктивного періоду, але й слід враховувати зростання частоти нейроендокринних захворювань та хвороб цивілізації, які виникають й провокують людство до ще більших втручань в розвиток та організацію змін в організмі [50,199,210,388].

ГПП все більше привертають пристальну увагу до вивчення ендокринного, тканинного та клітинного механізмів з боку гінекологів, онкологів, морфологів, ендокринологів та лікарів інших спеціальностей для встановлення пускових та підтримуючих механізмів даного проліферативного процесу в ендометріальній тканині [3,38,168].

Особливістю розвитку ГПП ендометрія являються його перспективи існування в перименопаузальному періоді, які супроводжуються порушеннями сімейного анамнезу [13,71,236,303], становленням та порушеннями репродуктивної функції на протязі життя [7,84,190,444], наявністю екстрагенітальної патології: надмірної ваги тіла, гіпертонічної хвороби [41,182,306], цукрового діабету [191,247,313], захворювань щитоподібної залози [13,70,183], та наявності інших захворювань, які в комплексі можуть провокувати гормональний дисбаланс та взаємодії на системному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях.

Оптимізація підходів для лікувальної тактики та прогнозування перебігу захворювання пов'язана з пошуком загальних метаболічних реакцій, що являються універсальними для розвитку різних деструктивних і гіперпластичних процесів в репродуктивних тканинах та можливості впливу й корекції на дані процеси.

В багатьох роботах суттєве значення відводиться надмірній вазі тіла, яку пов'язують з внегонадним утворенням естрогенів, шляхом ароматизації

андрогенів, вважається, що біосинтез жіночих статевих гормонів пропорційний об'єму жирової тканини [94,122,275,322]. Накопичення естрогенів в жировій тканині, може призводити до зростання естрогенів в організмі, за рахунок чого відбуваються виражені проліферативні зміни в клітинах ендометрія [178,222,275].

Актуальність діагностики, лікування та перспективи перебігу захворювання ГПП ендометрія набуває своєї значущості з неупинним ростом РЕ, особливо в перименопаузальному періоді. Дискусійними питаннями являються перехід ГПЕ та АГП в стан малігнізації. За різними даними цей процес становить від 5% до 50% й може сягати періоду від 2 до 18 років трансформації, в залежності від морфологічної структури ендометрія [129,190,312,313]. Тому постійно ведуться наукові пошуки класифікації, нових діагностичних маркерів, особливо це стосується ранньої діагностики, та визначення перспективи перебігу патологічних змін ендометріальної тканини.

Вагоме значення набуває частота розвитку ГПП та РЕ в популяції жінок, особливо в перименопаузальному періоді. Проте дана патологія відбувається на тлі вже існуючої зміни репродуктивних органів. Поєднання даних патологічних змін відбувається з частотою від 3% до 85%, що обумовлює патологічні порушення та розвиток неопластичних процесів в органах репродукції. Зростання частоти виникнення ГПП та РЕ, поява ранніх симптомів маніфестації, вплив епігенетичних факторів, та інших структур на розвиток процесів ГПЕ та АГП являється на сьогодні досить актуальним у вивченні даної проблеми [24,28,84,204].

Основними скаргами пацієток в пізньому репродуктивному, перименопаузальному та в постменопаузальному періоді являються аномальні маткові кровотечі [221,325,414,417], також ретельним являється виявлення гіперпластичних процесів при УЗД або при МРТ [40,228,237,383], що призводить до хірургічної корекції патологічного стану ендометрія. Результати ретроспективного аналізу показують що найвища частота виникнення ГПЕ в перименопаузальному періоді, АГП й первинної діагностики аденокарциноми

ендометрія, із зростаючою патологією в перспективі на тлі значної кількості значно менших оперативних втручань.

В пізньому репродуктивному та в перименопаузальному періоді досить важко знайти на тлі ГПЕ участок ендометрія з АГП або аденокарциноматозними змінами. Результати патологічного заключення являються визначенням перспективи перебігу захворювання, хоча результати морфологічної діагностики за даними ВООЗ при експертній оцінці, співпадали лише в 28% спостережень, що, на сьогодні, являється актуальним у вивченні та встановленні подальших маркерів діагностики стану ендометріальної тканини [315,378,414,426].

На сьогоднішньому етапі розвитку, для медичних працівників, самим перспективним являється морфологічна оцінка біоптатів ендометрія. Проте завжди існує гіпотеза, що не завжди гістологічна характеристика ендометріюїдної тканини відповідає клінічним фенотипам захворювання. В репродуктивному періоді, першою лінією захисту, являється корекція гестагенами даного патологічного стану, в перименопаузальному віці до терапевтичної тактики додаються й інші засоби корекції гормонального стану, в постменопаузальному періоді, при наявності, в основному, атипових клітин, першочерговими являються хірургічні втручання [89,320,385]. Проте на сьогодні застосування оперативної тактики являється досить перспективним, оскільки репродуктивну функцію жінка вже виконала, а подальша «якість» життя пацієнтки залишається невирішеною. Пошук сучасних маркерів корекції стану ендометріальної тканини знаходить свою актуальність і в пошуках надалі, що може бути перспективним і в пошуках розвитку онкологічного стану всього організму [15,83,155,157,315,330,375].

Ретроспективний аналіз результатів проведення патогістологічної документації Одеського обласного паталогоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення, нами було виявлено наявність ГПП ендометрія починаючи з 18 до 61 року. Пікове зростання ГПЕ було виявлено в період 46-50 років, що становило 15,31% (ДІ 95%; 13,51-16,49), й характеризувалось максимальними проявами з поступовими зниженнями даних показників, що

відповідало перименопаузальному віку. Зміни розвитку ГПЕ простежувались по ВШ 17,26 (ДІ 95%; 10,29-28,95), які проявились в період 46-50 років з поступовим зниженням в зміні вікової категорії.

В багатьох роботах остаточно не визначено значення поєднаної патології в матці та розвитку ГПП ендометрія. Ряд дослідників вважають, що ризик розвитку РЕ при поєднанні процесів ендо- та міометрія значно вище ніж при наявності однієї із патологій. Тому пошук високоінформативних методів ранньої діагностики та констатування факту наявності процесів, що до даної патології, являється досить суттєвим при винаході та підході в терапевтичній тактиці.

Самим важливим в перспективі та прогностичним фактором переходу ГПП ендометрія в стан малігнізації являється цитологічна атипія. Розвиток ГПЕ без наявності атипових клітин з переходом до пухлинної тканини складає близько від 1 до 3%, а регресія стану виникає в 72%, при розвитку АГП перехід до малігнізації складає від 8 до 30%, а регресія – 54%. Для вчених цікавим залишається існування паралельно двох патологічних процесів, розвиток атипової гіперплазії ендометрія при наявності ланок з аденокарциномою. Дані зміни підтверджують атипізацію клітин, як індикатор прогресії ГПП в малігнізовану тканину. Проте наукові думки про можливість переходу і ГПЕ в аденокарциному без наявності атипії клітин, являються досить прогресивними для дослідницької медицини. Тому своєчасна діагностика та призначення адекватної терапевтичної тактики, на основі вже існуючих, маркерів діагностики для ГПЕ та АГП являються досить вагомими в житті сучасної жінки.

Аналіз виявлення атипових станів ендометріальної тканини нами був установлений з періоду аналізу представленої документації у всіх вікових категоріях, але максимальне виявлення було в вікових категоріях 41-45 рр та 46-50 рр., що в показниковому наслідку становило  $(1,71 \pm 0,35)\%$  (ДІ 95%; 1,21-2,38) та  $(1,42 \pm 0,31)\%$  (ДІ 95%; 0,78-18,9). Виявлення даного процесу було піковим в перименопаузальному періоді. Результати ВШ, розподіленого згідно з віковим станом даної патологічної зміни ендометріальної тканини простежується зростання ВШ - 1,52 (ДІ 95%; 0,25-9,28) із періоду від 26 до 30 років, й

максимальним приростом в періоди від 41 до 45 роки ВШ – 15,57 (ДІ 95%; 3,57-67,99), та від 46 до 50 роки ВШ – 12,31 (ДІ 95%; 2,79-54,28). В подальшому дані зміни супроводжуються характеристиками виникнення патологічних змін ендометріальної тканини в зменшенні ризику та виникнення даних морфологічних патологічних процесів.

При подальшому аналізі представлених даних ми виявили закономірність появи аденокарциноми з вікового періоду 46-50 років, що проявляється в перименопаузальному періоді й становить відповідно  $0,43 \pm 0,17\%$ , в подальшому з віком 51-55 років –  $(0,71 \pm 0,22)\%$  та після 61 року –  $(1,42 \pm 0,30)\%$  з чітким простеженням зростання даної патологічної зміни ендометрія. Проводячи аналіз представлених даних можна зробити припущення, що атипіві форми гіперпластичних процесів спроможні малігнізуватися з настанням віку 46 та поступовим зростанням віку, в даних процесах задіяні не лише гормональні, але й інші пускові механізми розвитку малігнізації ендометріальної тканини. В подальшому відсоток неоплазій зростає, проте в періодах до 46 років, в більшості випадків, при наявності певних компенсаторних механізмів в організмі, настає регресія процесу.

Дані процеси в ендометріальній тканині по ВШ починає проявляти себе з вікової категорії 26-30 рр та становить 2,60 (ДІ 95%; 0,99-6,80) з поступовим зростанням відношення шансів до 12,56 (ДІ 95%; 5,31-29,71). Діагностика атрофічного ендометрія теж зростає з віком і також має характер зростання до 1,28% в постменопаузальному віці (ДІ 95%; 0,73-1,74), але зміни частоти даної патології насторожують практикуючих лікарів та науковців з метою виявлення небезпечних форм при зростанні віку й приєднання інших патологічних форм.

В результаті проведеного аналізу даних нами виявлено, що перименопаузальний період, являється самим небезпечним у прояві різних факторів впливу на розвиток як гіперпластичних станів  $(15,31 \pm 0,96)\%$ , атипіві форм гіперплазії ендометрія  $(1,71 \pm 0,35)\%$  та  $(1,42 \pm 0,31)\%$  та аденокарцином  $(0,43 \pm 0,17)\%$  ендометрія. На процеси розвитку станів ендометріальної тканини може впливати й запуск інших механізмів, що сприяють розвитку патологічного

прояву: гормональні, імунологічні, генетичні, фактори проліферації, апоптозу, активність теломери та довжини теломер та інших вагомих маркерів, тому в дослідженнях багатьох лабораторій включаються, на різних рівнях, механізми та можливості дослідження певних маркерів можливої корекції.

Зміни в тканині ендометрія прослідковуються в результаті аналізу й патологічних поліпів в тканині, що також являється характерним для розвитку змін в перименопаузальний період, які були максимальним проявом в 46-50 років, які взагалі становили від загального відсотку втручань – 21,44%, а за ними були виявлені атипові гіперпластичні процеси - 11,73%. Передові позиції займають гіперпластичні процеси ендометрія, які становлять 52,55% від загальних оперативних втручань.

Перименопаузальний період являється для багатьох дослідників, як вік накопичення естрогенових впливів при тривалому гормональному дисбалансі, в багатьох роботах даний проміжок часу називають «перименопаузальним естрогеновим вікном» який, являється пусковим механізмом зростання частоти малігнізації [10,71,129].

Проводячи подальшу роботу результатів по встановленню кореляційного зв'язку між показниками СТСД та виявленням патологічних змін в ендометріальній тканині, було виявлено слабо позитивний кореляційний зв'язок між АГЕ та СТСД, який становив  $r=0,41$ , з ішими показниками ГПЕ –  $r=0,11$  та ПЕ –  $r=-0,03$  й АК –  $r=-0,12$  були недостовірні результати. Аналізуючи представленні дані, не можливо виключити із аналізу вплив середньої тривалості світлового дня на розвиток атипових форм ендометріальної тканини, що може бути результатом впливу мелатоніну на розвиток патологічних процесів ендометрія, й як наслідок, слід вважати, особливість сучасних жінок не завжди вчасно звертатися за медичною допомогою.

З метою підвищення наукової точності та спроможності нами було запропоновано корисну модель «Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці», запропоновано додатково призначати Мелатонін у дозі 1,5 мг щодобово за 30-40 хв. до сну протягом першого та

третього місяців лікування, потім після проведення моніторингу стану ендометрія і при необхідності вказану терапію продовжують, а при подальшому спостереженні за пацієнткою рекомендовану терапію продовжують на протязі в періоди осінь і весна по щомісячному курсі Мелатоніном у тому самому дозуванні до настання менопаузи [107,190,342,343].

Результати проведеного ретроспективного аналізу свідчать, що дані про результати розвитку гіперпластичних процесів ендометрія на сьогодні залишаються фрагментарними й недостатньо систематизованими. В перименопаузальному періоді, в основному, пов'язують з розвитком гіперестрогенії, проте встановлено багато факторів розвитку проліферації, яка може минувати зміни гормонального тла та провокувати розвиток ГПЕ та АГЕ й початок діагностування АК [315,417,428]. Більшість робіт останім часом вказують, на співвідношення процесів проліферації й апоптозу, а також маркерів, що їх контролюють та ті, що можуть впливати на розвиток патологічних проявів в ендометріальній тканині [237,338,395].

Для подальшого проведення аналізу стану ендометріальної тканини нами було в проспективному аналізі проаналізовано 458 жінок. З яких в 154 випадках були пацієнтки пізнього репродуктивного періоду, 163 – перименопаузального періоду та 141 – постменопаузального віку, в результаті «перетину» статистичних відмінностей між пізнім репродуктивним та перименопаузальним, а також між перименопаузальним та постменопаузальним періодами не було виявлено ( $p > 0,05$ ). З встановленими віковими характеристиками в даних вікових категоріях ( $p < 0,001$ ), що свідчить про наявність корекції виборки між даними пацієнтками. При проведенні подальшого розподілу всі пацієнтки були поділені в порівнянні за віком, соціальним статусом, парітетом, гінекологічною та соматичною патологією й відповідали когортам з групи контролю, АГЕ та ГПЕ.

Серед параметрів оцінки клініко-анамнестичних даних у пацієнток контрольних груп (I; IV; VII групи) було виявлено, що у пацієнток пізнього репродуктивного періоду встановлення супутніх захворювань було мінімальним в порівнянні з перименопаузальним та постменопаузальним періодами.



Найчастіше в даній когорті було виявлено порушення ССЗ, що становило від  $(2,04 \pm 2,02)\%$  й до  $(34,14 \pm 7,41)\%$ , та варикозної хвороби від  $(4,08 \pm 2,83)\%$  до  $(29,27 \pm 7,11)\%$ . Що, представляє собою наявність патологічних форм, які зростають з віком.

Все більше уваги в медичній літературі надається наявності надмірної ваги у жінок з даними патологічними проявами. Надмірна вага тіла відзначалася у  $(18,80 \pm 3,39)\%$  жінок контрольної групи, переважно даний показник було виявлено у осіб перименопаузального віку. Представлені дані ІМТ у пацієток I групи  $(24,83 \pm 1,13)$  кг/м<sup>2</sup>, у пацієток IV групи -  $(27,28 \pm 1,77)$  кг/м<sup>2</sup>, а у хворих VII групи –  $(29,87 \pm 2,18)$  кг/м<sup>2</sup>. В результаті аналітичних нами даних було встановлено, що з віком у жінок відбувається зміна порушень обміну речовин.

Коректне вживання вікових строків передбачає наявність й метаболічних порушень, а саме гіперглікемії або зниження толерантності до вуглеводів, дисліпідемії з переважанням гіпертригліцеридемії, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії. Таких пацієток серед пацієток контрольної групи нами не було значно виявлено –  $(4,65 \pm 3,21)\%$  у жінок перименопаузального віку та  $(12,20 \pm 5,11)\%$  у жінок постменопаузального віку. Індекс атерогенності становив у пацієток I групи  $(2,97 \pm 0,26)$  у.о., IV групи -  $(3,06 \pm 0,39)$  у.о., а у VII групі -  $(4,00 \pm 0,44)$  у.о. Приведена тенденція в наших обстеженнях представляє інтерес з точки зору збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин, але й має значення впливу на процеси, які в свою чергу можуть змінювати проліферацію та апоптозні процеси в ендометрії.

Аналіз результатів у пацієток з гіперпластичними процесами пацієток в III, VI та IX груп значно частіше реєструвалися різноманітні соматичні захворювання. Порівняння результатів з контролем було встановлено, що сумарна частота виявлення екстрагенітальної патології перевищувала контрольні значення у 3,2 разу, що відповідає індексу Чарльсона  $1,22 \pm 0,11$ .

Надмірна вага тіла у пацієток з ГПЕ відзначалася у  $(16,76 \pm 2,84)\%$ , при цьому середній ІМТ склав у пацієток III групи  $(29,53 \pm 1,33)$  кг/м<sup>2</sup>, у пацієток VI групи -  $(30,72 \pm 1,38)$  кг/м<sup>2</sup>, а у хворих IX групи –  $(30,92 \pm 1,67)$  кг/м<sup>2</sup>. Частота

аліментарно-конституційного ожиріння у жінок була  $(1,75 \pm 1,74)\%$ , у III групі,  $(3,23 \pm 2,24)\%$  - у VI групі та  $(9,26 \pm 3,94)\%$  - у IX групі. Ознаки розвитку метаболічного синдрому були виявлені у 20  $(11,56 \pm 2,43)\%$  хворих.

Виявлення ступеню інсулінорезистентності збільшувалась з віком і у пацієток даної групи корелювала з масою тіла  $r = 0,84$ . У 44  $(25,43 \pm 3,31)\%$  пацієток з ГПЕ був досвід роботи на шкідливих виробництвах ( $\chi^2 = 39,5$   $df = 1$   $p < 0,001$ ), прояви хронічного стресу на роботі або у приватному житті відзначали 31  $(17,92 \pm 2,92)\%$  жінки.

У 79  $(45,66 \pm 3,79)\%$  жінок дотримувалися здорового способу життя, курили 48  $(27,75 \pm 3,40)\%$ , зловживали солодощі 60  $(34,68 \pm 3,62)\%$ , недостатньо активними фізично були 63  $(36,42 \pm 3,66)\%$  пацієток. Оцінка репродуктивного анамнезу пацієток з ГПЕ встановлена, що кількість абортів була в середньому  $(1,92 \pm 0,08)\%$ , середня кількість народжених дітей у них була  $(1,67 \pm 0,17)\%$  при паритеті  $(2,16 \pm 0,18)\%$  роки.

Зв'язок з іншими гінекологічними захворюваннями був виявлений значно частіше. Патологія шийки матки діагностована у 44  $(25,43 \pm 3,31)\%$  жінок, міома матки визначена у 21  $(12,14 \pm 2,48)\%$ , ДПЯ - у 11  $(6,36 \pm 1,86)\%$ , у 38  $(21,97 \pm 3,15)\%$  хворих були виявлені запальні захворювання органів малого тазу. Безпліддя відзначалося у 9  $(5,20 \pm 1,69)\%$  жінок в первинному випадку, вторинна – у 34  $(19,65 \pm 3,02)\%$ . За частотою синтропної гінекологічної патології пацієнти з ГПЕ значно перевищували показники в контрольних групах ( $p < 0,05$ ).

Аномальні маткові кровотечі виникали у  $(10,98 \pm 2,38)\%$  пацієток, у жінок з ГПЕ відзначалися порушення оваріально-менструального циклу у вигляді дисменореї  $(34,10 \pm 3,60)\%$ , гіперменореї  $(82,08 \pm 3,60)\%$ , поліменореї  $(36,42 \pm 3,66)\%$ , менометрорагій  $(36,99 \pm 3,58)\%$  та метрорагій  $(20,81 \pm 3,09)\%$ .

Аналіз показників у жінок з АГЕ (II, V, VII) групи нами були часто зареєстровані супутні екстрагенітальні захворювання, значення індексу Чарльсона у хворих з АГЕ було в середньому  $1,53 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ), тобто виявлена супутня патологія, як правило, була більш стійкою. Як видно з аналізу даних частота коморбідної екстрагенітальної патології практично не відрізняється

( $p > 0,05$ ) від рівнів встановлених для хворих з ГПЕ, але значно перевищує рівні контролю ( $p < 0,01$ ), що свідчить про досить ймовірно обтяжений характер порушень в даній когорті жінок.

Виявлення надмірного ІМТ відзначалася у (32,23±3,79)% жінок з АГЕ, при цьому середній ІМТ склав у пацієток II групи (28,62±1,21) кг/м<sup>2</sup>, у пацієток V групи - (29,89±1,38) кг/м<sup>2</sup>, а у хворих VIII групи – (30,67±1,33) кг/м<sup>2</sup>. Частота аліментарно-конституційного ожиріння у жінок була (2,08±2,06)% у II групі, (8,62±3,69)% - у V групі та (30,43±6,78)% - у VIII групі ( $p < 0,05$ ). У даних пацієток переважали ознаки вісцерального типу ожиріння, встановлені ознаки метаболічного синдрому були виявлені у 18 (11,8±2,6)%. Було виявлено обтяжений професійний анамнез у 32 (21,05±3,10)% пацієток з АГЕ. Хронічний стрес було виявлено й скаржились 34 (22,36±3,38)% жінки.

У 50 (32,89±3,81)% пацієток був виявлений обтяжений спадковий анамнез. Наявність абортів у пацієток з АГЕ – (1,98±0,22), кількість народжених дітей у них була (2,08±0,18) при паритеті (2,78±0,21) роки. Ці значення практично не відрізняються від таких, що були отримані у пацієток з ГПЕ ( $p > 0,05$ ), які свідчить що дані зміни не суттєво впливали на розвиток атипізації клітин. Аналіз результатів даних семіотики ГПЕ та АГЕ є подібною ( $p > 0,05$ ), що висуває додаткові вимоги до точності параклінічних методів діагностики.

Використання нами для діагностичних цінностей УЗД та МРТ для уточнення діагнозу встановила специфічність МРТ склала 75,00%, чутливість – 90,48%, що відповідає точності 88,00%, в порівнянні чутливість УЗД склала 79,23%, специфічність 72,41%, що відповідає точності 76,50%. Представлені нами результати підтверджують, що МРТ володіє більш вираженими діагностичними можливостями й в різних складних діагностичних ситуаціях для уточнення діагнозу, розробки додаткових методів контролю слід використовувати саме цей метод діагностики.

Порозуміння ключових механізмів особливо в уявленні життя клітини, що включені в розвиток ГПП, сприяє формуванню певних критеріїв для утворення ефективної моделі погнозування розвитку та перспективи онкопатології

ендометріальної тканини, й виявлення заходів цілеспрямованого медикаментозного впливу на патологічні зміни в клітинах з метою профілактики та ефективної терапевтичної тактики розвитку та прогресуванню пухлинної трансформації.

На сучасному етапі медичної науки досить широко досліджуються та впроваджуються в практичну медицину пацієток з ГПП імуногістохімічні методи дослідження зразків ендометріальної тканини, що значно підвищує діагностичну цінність та ефективність прогнозування подальшого перебігу [16,83,95,268].

Терапевтичні підходи до лікування ГПП в ендометрії досить різнонаправлені, вони можуть вміщати лише хірургічну корекцію слизової оболонки, використання гормональних препаратів а також до проведення гістеректомії [89,360,427]. Перспективним напрямком в рішенні проблеми, даної спрямованості, являється об'єктивне формування груп онкологічно ризику з врахуванням як генетичного програмування, сімейного анамнезу, порушень репродуктивного здоров'я жінки, та порузуміння виявлених маркерів діагностики й морфологічної структури будови ендометріальної тканини [210,293,414].

Регуляція проліферативної активності ендометрія представляє собою складну взаємодію як гормональних так і негормональних факторів впливу на ендометріальний епітелій залоз. В роботах останім часом показано значення впливу стероїдних гормонів на розвиток ГПП, що в значній мірі визначено і віком пацієнтки, особливістю дизгормонального розвитку в перименопаузальному періоді [14,18,135,187,199].

В проведених дослідження аналіз отриманих даних свідчить про зміни рецепторного статусу ER та PR як в епітеліальних клітинах так і в стромальних. За рахунок чого були представлені наступні результати, які в більшій мірі супроводжувались порушеннями дизрецепторного стану, особливо на тлі зменшення адекватної концентрації прогестеронових рецепторів в тканині, особливо це простежувалось на тлі перименопаузального періоду [110,124,184].

Розподілення естрогенових рецепторів в епітеліальних та стромальних клітинах в групах контролю були предоставлені наступним чином: ER в I гр:  $215,01 \pm 8,33$ ;  $165,33 \pm 9,01$  PR:  $269,03 \pm 4,08$  й  $254,28 \pm 6,03$ . IV гр для рецепторів естрогенів становила  $185,51 \pm 7,03$  та в стромальних клітинах  $149,64 \pm 4,31$ , що відповідало рецепції прогестеронових рецепторів:  $217,91 \pm 7,01$  та в клітинах строми  $179,31 \pm 6,81$ ; в групі VII дані показники відповідали:  $183,43 \pm 8,11$  й  $151,27 \pm 5,56$ ; для прогестеронових рецепторів:  $204,43 \pm 7,78$  та  $175,26 \pm 6,81$  в стромальних клітинах, що простежується в надмірному зростанні рецепторів прогестерону в групах контролю та дає для нас позитивні напрямки в стимуляції в тому числі процесів апоптозу в тканині ендометрія.

В якості етіопатогенетичного фактору раку ендометрія більшість авторів розглядають особливості рецепції й метаболізму естрогенів. В інших роботах суттєве значення віддається концентрації як до естрогенових, так і до прогестеронових рецепторів, особливо в пухлинних клітинах ендометрія.

В багатьох дослідженнях відводиться суттєве значення при неефективності терапії прогестинами при застосуванні терапевтичних заходів, що вважають як прояв небезпеки по відношенню прогресування захворювання з високою можливістю малігнізації [14,76,367,417]. Тому в певних роботах та практичній діяльності відповідь на гормональну терапію являється важливим аспектом для прогнозу подальшого перебігу захворювання. Для лікарів досить суттєвим являється можливість встановити наявність позитивного підходу до терапевтичної тактики, ми в своїх дослідженнях використовували характеристики менструальної кровотечі, моніторинг стану ендометрія при УЗД та МРТ як коректор в більш важких патологічних станах [202,228,320].

При подальшому аналізі наведених результатів, в роботі було предоставлено в жінок з АГЕ наступні дані по рецепції ER в II гр:  $263,05 \pm 9,34$  та  $210,47 \pm 6,34$  в клітинах строми, для PR показано  $221,65 \pm 6,85$  й відповідно в клітинах строми:  $219,57 \pm 7,43$ , в обстеженні ендометріальних зразків у пацієнток V гр були отримані наступні значення для ER:  $269,02 \pm 13,21$  та  $213,10 \pm 7,356$ , що становило для рецепції PR:  $251,18 \pm 9,21$  та відповідно  $245,04 \pm 8,37$  дані

результати показують зміни рецепції при атипівих станах в перименопаузальному періоді. В подальшому для постменопаузального віку були визначені наступні показники для естрогенових рецепторів:  $270,29 \pm 14,14$  й відповідно  $209,85 \pm 8,02$ , що супроводжується станом рецепторів прогестеронів  $250,23 \pm 8,45$  й відповідно в стромальних клітинах  $243,17 \pm 7,56$ . Дані результати свідчать про зниження відносної рецепції прогестеронових стероїдів, які пов'язані з потенціюванням процесів гіперпластичного розвитку на тлі утворення наявності атипівих змін в клітинах.

Провідне місце в патогенезі розвитку ГПП наводиться впливу естрогенів, яка в свою чергу, може супроводжуватися недостатнім порушенням гормональної рецепції в ендометріальній тканині. Тривалий вплив естрогенів призводить до вираженої проліферативної активності в ендометріальних клітинах, а відсутність впливу прогестерону, який забезпечує апоптозний вплив, буде проявлятися наявністю гіперпроліферації, проте при вивченні стало цікавим, що перспективним в розвитку гіперпроліферації являється недостаток запрограмованої загибелі клітин, і як наслідок розвиток проліферації [13,61,182,238].

Як реакція на гормональні зміни в організмі, досить важливим являються перспективні зміни рецепторного статусу ендометрія. В багатьох роботах було показано, що в фізіологічному ендометрії кількість рецепторів естрогенів значно менше, ніж в ендометрії жінок з ГПЕ, на тлі зниженої кількості рецепторів прогестерону [60,122,150,238]. Інші дослідники підтверджують, що при АГЕ виявлена наявність високого рівню ER та PR в тканині ендометрія, що може суперечити наявності підтвердження даних результатів [94,222,348].

При дослідженні змін рецепції в клітинах ендометрія при ГПЕ виникають аналогічні зміни, що були отримані при дослідженні рецепторного апарату в клітинах ендометріальної тканини при АГЕ. Дослідження ER в пацієток III гр відповідно становили  $243,26 \pm 7,85$  й відповідно до стромальних клітин  $174,85 \pm 8,37$ , що стосувалось рецепторів PR то показники були наступними:  $239,65 \pm 5,69$  й  $244,53 \pm 5,56$  в подальшому зміни в перименопаузальному періоді

відповідали в VI гр  $249,22 \pm 5,34$  й  $177,73 \pm 5,55$  відповідно,  $203,12 \pm 4,46$  й  $199,88 \pm 4,35$ . При аналізі даних рецепторної активності в ендометрії в постменопаузальному періоді нами було виявлено для ER  $252,37 \pm 4,65$  й відповідно  $173,25 \pm 4,47$ , PR становила наступні показники для епітеліальних клітин  $202,58 \pm 5,57$  й для клітин строми  $197,23 \pm 4,12$ , такі зміни в ендометрії в постменопаузальному періоді, свідчать про наявність ендометріальних ресурсів, що дають змогу на відновлення та становлення ендометріальної тканини в постменопаузальному періоді.

За основу одного із варіантів розвитку ГПП як естрогенової природи, являється наявність тривалої стимуляція клітин ендометрія при відсутності адекватного впливу прогестерону. Дані зміни частіше виникають у жінок з порушеними метаболічними змінами. Особливо що стосується жінок з надмірною вагою, як джерелом позагонадного синтезу естрону, що стимулює розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії. Аналогічні зміни можуть відбуватися при синтезі естрадіолу персистируючим фолікулом або фолікулярною килою, діагностичні критерії досить суттєво впливають на зміни всього організму, а не при виявленні патологічних процесів [10,38,199,314].

В результаті впливу гормонів та інших керуючих факторів на органи-мішені встановлено керуючий вплив гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Порушення, що виникають на рівні адаптивних механізмів супроводжуються порушеннями в системі проліферація та апоптоз [53,321,338,428].

Не встановлено остаточної точки зору про складний та багатофакторний генез розвитку ГПП та раку ендометрія. Однією із точок зору встановлено, що до розвитку пухлинної трансформації ендометріальної тканини приводять порушення механізмів росту клітин із змінами проліферації чи апоптозу. Перевага поділу клітин над елімінацією, за рахунок активації процесів проліферації, або пригнічення процесів апоптозу, чи при їх сумісних змінах, утворюються клони клітин, які в перспективі можуть проявляти автономність та іморталізацію [142,256,395,428]. Деякі вчені вважають, що порушення процесів апоптозу може призвести до некерованого поділу клітин. В проявах даних

процесів можуть впливати як дизгормональні зміни так і зміни білків проліферації та апоптозу, які в теперішній час досить ретельно вивчаються та обґрунтовуються [94,418,437,445].

Апоптоз представляє собою досить регульований та контролюємий процес. В літературі описано досить велику кількість генів, що впливають на підсилення або пригнічення апоптозу, які залежать від факторів, що визивають або пригнічують даний процес. У пацієнок із порушеннями ГПП ендометрія зниження апоптозу можуть бути пов'язані із зростанням синтезу його активаторів чи інгібіторів [83,338,380,391].

Співвідношення між процесами проліферації та апоптозу можуть являтися ключовими моментами в розвитку патологічних проліферативних змін ендометрія. Дизбаланс між цими процесами може привести до виникнення та прогресування гіперпроліферативних процесів, а також, при їх тривалому співіснуванні, до наявності атипових клітин, коли в дані процеси можуть залучаються й інші, на нашу думку, фактори [351,397,395].

При аналізі проведених нами досліджень було виявлено, що фактором проліферативної активності вивчався маркер Ki-67, який був проаналізований та в різних клінічних групах мав наступні показники, що відповідало в групах контролю I гр в клітинах епітелію ендометріальної тканини: 6,12% (6,00±0,06) й в клітинах стромальних: 2,04% (2,00±0,02); в IV гр відмічались в перименопаузальному періоді наступні показники: 6,98% (7,00±0,06) й 2,33 (2,00±0,03); в постменопаузальному віці показники проліферативної активності дещо зниженні, й характеризують наявність атрофічних змін 4,88% (5,00±0,06) й відповідно 2,44% (2,00±0,01), характеристика даних змін більш виражена в епітеліальних клітинах ніж в стромальних, й підтверджує наявність змін в тканині ендометрія без наявності чіткої патологічної зміни. Експресія Ki-67 пов'язана з естрогеновими рецепторами у двофазному ендометрії в перименопаузальному періоді, що характеризує їх експресію.

В групах жінок з атиповою гіперплазією ендометрія відмічались, зміни які характеризували погіршення фізіологічних процесів й супроводжувались



проліферативними процесами, що відповідало в II гр 45,83% ( $46,00 \pm 4,22$ ) й в стромальних клітинах відповідно 6,25% ( $6,00 \pm 0,07$ ); виражені зміни були притаманні в дослідженнях при перименопаузальному періоді, які відповідали в епітеліальних клітинах 46,55% ( $81,00 \pm 8,24$ ) й в стромальних клітинах 8,62% ( $9,00 \pm 0,08$ , в постменопаузальному періоді процеси прогресують й відповідають змінам, що становлять 50,00 ( $6,00 \pm 0,05$ ) та в стромальних клітинах 26,09 ( $26,00 \pm 2,33$ ). Зміни в клітинах при ГПЕ були дещо меншими, але відзначались збільшеною проліферативною активністю. В III гр 3,51% ( $5,00 \pm 0,05$ ) в клітинах строми 1,75% ( $2,00 \pm 0,02$ ), в VI гр. 12,90% ( $13,00 \pm 0,85$ ) й в клітинах стромальних 4,84% ( $5,00 \pm 0,04$ ), в постменопаузальному періоді дані показники були наступними 5,56% ( $6,00 \pm 0,05$ ) й відповідно 3,70% ( $4,00 \pm 0,01$ ). Наявність показників проліферативної активності збільшується в основному в перименопаузальному періоді при атипових змінах ендометріальної тканини, й супроводжується процесами проліферативної активності.

Протоонкоген Bcl-2 – інгібітор апоптозу, експресія в клітинах пов'язана в нормальному ендометрії з фазами менструального циклу й демонструвала свою гормональну залежність. Клітина, що знаходиться на стадії поділу або сенесенсу отримує сигнал, який потрапляє із зовні, або з самої клітини, й вступає в процес апоптозу, за рахунок запуску в ядрі клітини генетичної програми самознищення. Зафіксовано два сигнальних шляхи запуску програми апоптозу - через рецептори плазматичної мембрани, та мітохондріальний - Bcl – залежний [56,99,161,208].

Співвідношення між процесами проліферації та апоптозу в сучасній науковій медицині визиває особливий інтерес для дослідження, особливо в багатьох структурах дані процеси являються ключовим моментом в розвитку та прогресуванні патологічних проявів. При нашому аналізі роботи, дисбаланс між процесами проліферації та апоптозу перспективний в дослідженнях і представляє собою інтерес для практичної медицини по маркерам p53 та bcl-2 [154,208,327,341].

Представлений аналіз результатів свідчить про зміни апоптозного характеру, можливо за рахунок інгібіції, що характеризується показниками

експресії протеїну bcl-2, який в групах контролю відповідав в I гр. 10,20% (18,00±0,92) в клітинах епітеліальних й 2,04% (2,00±0,02) в клітинах стромальних, В IV гр в перименопаузальному періоді відповідно показники становили 13,95% (23,00±1,12) й 9,30% (9,00±0,09), в постменопаузальному віці наступні показники 14,63% (15,00±0,85) й 7,32% (2,00±0,05). Співвідношення даних параметрів до стану ендометріальної тканини при АГЕ відповідало в II гр 10,42% (18,00±1,12) й 2,08% (2,00±0,02), що в перименопаузальному віці відповідало 13,79% (24,00±0,98) й відповідно 1,72% (2,00±0,01) характерними змінами в пригніченні процесів апоптозу відмічався постменопаузальний період 19,56% (26,00±2,16) й відповідно 2,17% (2,00±0,03). Аналіз даних при ГПЕ відмічався дещо зміненими параметрами, але менш значними ніж при АГЕ, що відповідало в III гр 12,28 (22,00±1,17) та в клітинах строми 1,75% (2,00±0,02). Показники в VI гр відповідали наступним параметрам 11,29% (11,00±1,11) й 4,84% (5,00±0,03) відповідно. В постменопаузальному періоді маркери bcl-2 відповідали наступним параметрам 22,22% (22,00±1,92) та 3,70% (4,00±0,04).

Аналіз представлених маркерів показує, що починаючи з перименопаузального періоду відбувається інгібіція процесів апоптозу, що може спонукати проліферативні активності, особливо дані маркери набувають переваги при АГЕ.

Інгібітором апоптозу може виступати ген Bcl-2 та його протеїн, який досліджується в активності тканини. Ген Bcl-2 сприяє кодуванню протеїну мембран мітохондрій, який нейтралізує гідроксильні радикали, попереджає розвиток оксидантного стресу [184,281,317,346]. Експресуючись в трансформованих клітинах, Bcl-2 блокує розвиток апоптозу, за рахунок чого клітини виживали. В деяких роботах були встановлені зміни даного гену при старінні організму, що супроводжувалося підвищенням оксидантного стресу [185,262,261,314].

Підтвердженням виявлених процесів для нас являється при співвідношенні з стражем геному маркером p53. Ген P53 являється контролером цілостності структури ДНК, шляхом виникнення блоку мітотичних поділів в фазі G<sub>1</sub>, сприяє

запущенню процесів запрограмованного поділу в клітинах при старінні й видаляє старі та ракові клітини із організму [16,93,281,414].

Зупинка проліферації в стадії  $G_1$  або  $G_2$  циклу поділу клітин через зміни концентрації протеїну p53 - незворотня. Така клітина може не загинути, проте в генетичному аспекті вона вже «мертва». В фізіологічних умовах апоптоз видаляє пошкоджені клітини, що являється досить важливим та перспективним для захисту організму від появи малігнізації [161,208,238,329].

Генетична програма незворотньої зупинки циклу поділу клітин, яка блокує реакцію на стимули проліферації та фактори росту при наявності нерепаруємих пошкоджень ДНК являється програма старіння. В еволюційному розвитку старіння клітин виникла як програма, що пошкоджує переродженню генетичного пошкодження клітин в пухлинну клітину, та провідне значення в даному процесі відіграє ген P53, протеїн якого експресується в усіх клітинах, у вигляді неактивного латентного транскрипційного фактору й активується лише коли клітина піддається впливу різних факторів, що сприяють зміні клітини й переходу до апоптозу, сенесенсу або неоплазії [50,71,126,259].

Група вчених із лабораторії молекулярної та клітинної біології вважають, що контроль зупинки росту в ракових клітинах на тлі вкорочених теломер, може привести до нестабільності геному, яка спостерігається в онкологічних клітинах [25,153,315,359]. Іншими дослідниками при вивченні механізмів активації гену P53, було встановлено, що клітини втрачають функцію P53, порушуються механізми відбудови ДНК, якщо пошкодження не відновлюється – клітина знищується [210,351,397]. Через мутацію гену в ракових клітинах зникає p53, або виникає деактивація функції протеїну p53. Клітина здатна ділитися з незахищеними теломерами, без функціонуючого p53, що визиває нестабільність геному на тлі надмірного скорочення теломер і навіть до повного зникнення [138,295,305].

Саморегуляція ендометрія не можлива без співіснування проліферації та апоптозу. В процесі своїх фізіологічних змін відбуваються чередування між балансом проліферації та апоптозом. В багатьох роботах підкреслюється, що

даний факт може залежати від гормонального балансу організму [110,126,178]. В сучасних дослідженнях існує припущення, що за рахунок пригнічення апоптозу в тканині ендометрія може стимулюватись надмірна проліферативна активність, інші дослідники вважають, що знижений апоптоз призводить до розвитку ГПП, не в результаті виникнення гіперпроліферативних процесів, а навіть і при їх низькому рівні [93,300,307,314].

Аналіз результатів дослідження показав нам маркер p53 в групах в наступних параметрах, в групах контролю в I гр. 2,04% ( $2,00 \pm 0,02$ ), в стромальних клітинах даний маркер не виявлявся. В IV гр прояви відповідали 2,33% ( $2,00 \pm 0,03$ ) в стромальних клітинах 2,33% ( $2,00 \pm 0,02$ ), в постменопаузальному віці маркер в групі контролю не визначався. При розвитку АГЕ показники показують зростання 35,42% ( $50,00 \pm 2,55$ ) й відповідно 20,83% ( $21,00 \pm 2,22$ ), що характеризується змінами в перменопаузальному віці в V гр 47,46 ( $6300 \pm 3,66$ ) й в стромальних клітинах 18,97% ( $23,00 \pm 2,24$ ), постменопаузальний вік характеризується наступними показниками 52,17 ( $65,00 \pm 4,42$ ) й 28,00% ( $40,00 \pm 3,82$ ). Аналіз маркерів при ГПЕ відповідав наступним рівням III гр 7,01% ( $7,00 \pm 0,05$ ) й 1,75% ( $2,00 \pm 0,02$ ), в VI гр показники були наступними 9,68% ( $10,00 \pm 1,00$ ) та відповідно 1,61% ( $2,00 \pm 0,02$ ), в IX гр 9,26% ( $9,00 \pm 0,08$ ) й відповідно 1,85% ( $2,00 \pm 0,01$ ).

Апоптоз характеризує себе як стабілізатор проліферації клітин й відмінний пригнічувач росту малігнізованих клітин. Проте результатами вивчень встановлено, що не кожна зламана клітина відразу стає злоякісною. Малігнізація клітини це тривалий, багатоступеневий процес, який вміщує і багаточисельні хромосомні перебудови, інколи в ракових клітинах знаходять до 10 мутацій. Контроль апоптозу в даних випадках знищує більшість таких клітин, але у частини змінених клітин, в наслідок випадкових мутацій, виникає стимуляція теломерази, що являється характерним для існування швидкої проліферації 85% злоякісних пухлин [135,201,351,397].

В фізіологічних умовах соматична клітина, що потрапила під сенесенс повинна в подальшому потрапити під апоптоз. Зупинка мітотичного впливу на

клітину, яка досягла «ліміту Хейфліка», супроводжується активацією гену P53, який відповідає за синтез протеїну p53 й індукує апоптоз. В наслідок чого, клітина, що старіє, перестає існувати [22,73,301,314]. Апоптоз та старіння – два взаємних процеси, які являються міцним бар'єром на шляху появи та розвитку раку. Процеси, що керують даними механізмами до кінця не встановлені, апоптоз в старіючих клітинах може відбуватися не відразу, інколи цей процес триває до декількох років. В багатьох роботах виявлено, що ракове переродження виникає коли в клітині виникають порушення перебігу стадії реплікативного старіння, або клітина не потрапляє в дану стадію [153,355,368,408].

У жінок в перименопаузальному віці виникають метаболічні порушення, що пов'язано з надмірною вагою тіла, вони насамперед мають значення в розвитку патологічних станів ендометрія. В літературних даних, останім часом, демонструється взаємозв'язок між процесами проліферації та апоптозу, як двох основних механізмів, що контролюють рівень клітин, в тканинах та популяціях організму, їх порушення можуть викликати або надмірну наявність клітин в тканині, або атрофічні стани. Існує припущення, що пригнічення апоптозу в ендометріальній тканині може привести до неконтролюемого проліферативного процесу [99,309,395], інші автори вважають, що пригнічення апоптозу може привести до розвитку гіперплазій не в результаті гіперпроліферативних процесів, а навіть при низькому рівні проліферації [65,126,338]. Надання переваги даним молекулярним механізмам набуває все більшої актуальності в наукових роботах.

На всіх стадіях розвитку пухлинного процесу всі неопластичні клітини знаходяться в умовах гіпоксії. В тканині пухлини гіпоксичні та аноксичні ланки розташовані гетерогенно. В багатьох роботах виявлено ряд факторів регуляції, які забезпечують формування адаптації клітини до гіпоксії. Серед даних маркерів особливої уваги набуває дослідження Hif-1 $\alpha$ , як фактору активності, експресія якого збільшується при зниженні концентрації кисню. В багатьох роботах йому відводиться провідне значення в системній відповіді організму на гіпоксію [53,147,192].

Одним із основних ознак малігнізації тканини, являється її здатність формувати свої взаємовідносини з мікрооточенням. Сама пухлина являється складною тканиною, яка вміщує різні типи клітин, які взаємодіють як між собою так і з нормальними клітинами організму [217,315,355,366].

Фактор Hif-1 $\alpha$  відповідає за формування базису тривалої адаптації та відповіді організму на гіпоксичний стан, в даному випадку він забезпечує адаптацію пухлинних клітин до зниженої концентрації кисню. В ряді робіт було виявлено вплив Hif<sup>s</sup> на активацію вазомоторних генів, що являється необхідним для ангіональної відповіді організму на гіпоксію [180,321,438].

Аналіз результатів роботи представлений наступними параметрами Hif-1 $\alpha$  в групах контролю він відповідав поступовому зниженню постачання кисню в тканину ендометрія, й становив в I гр (1,27 $\pm$ 0,06) у.о.а. в IV гр (1,25 $\pm$ 0,05) у.о.а. та в постменпаузальному періоді на тлі атрофії ендометрія (1,00 $\pm$ 0,03) у.о.а. при прогресуванню процесів проліферації в ендометрії показники становили при АГЕ в II гр (1,89 $\pm$ 0,09) у.о.а., в перименопаузальному віці в V гр (2,09 $\pm$ 0,07) у.о.а та в постменопаузальному віці в VIII гр (2,12 $\pm$ 0,07) у.о.а. в подальшому дані показники при ГПЕ демонструють свої параметри в III гр. (1,33 $\pm$ 0,06) у.о.а., в перименопаузальному віці (1,37 $\pm$ 0,05) у.о.а., та в постменопаузальному віці відповідали (1,43 $\pm$ 0,06) у.о.а. Дані параметри свідчать про розвиток зниження постачання кисню в тканину ендометрія й розвитку на тлі гіпоксії різних процесів, які спонукають або проліферацію або можуть припиняти процес розвитку проліферативних процесів.

В сьогоденнішніх наукових роботах чітко простежується можливість розробки терапевтичних засобів, які здібні інгібувати активність Hif-1 $\alpha$  та зв'язаних з ним ростових факторів, що може призвести до більш ефективного лікування онкологічних та інших захворювань, в патогенезі та розвитку яких індикує роль відіграє гіпоксичний стан [46,51,294,361].

При наявності зниженої концентрації кисню в тканині, або в клітині розвиваються спочатку функціональні, а в наступному й структурні зміни в тканині. Гіпоксичний стан внутрішньо пухлинний суттєво погіршує прогноз

захворювання, за рахунок і тих процесів, що в малігнізованій тканині процеси ангиогенезу відбуваються дуже інтенсивно [81,112,165].

В низці робіт наукового характеру було продемонстровано достатню інформативність виявлення Hif-1 $\alpha$  в тканині ендометрія при гіперпластичних процесах. Розроблення трактування та впровадження в медицину даного методу дозволять не лише зрозуміти механізми змін, що відбуваються але й розробити стратегічні перспективи впливу для можливого терапевтичного корегування [64,173,294].

Hif-1 $\alpha$  може виступати активатором ангиогенезу в тканині, оскільки при гіпоксичних станах зростає концентрація гіпоксійіндукованого фактору. В багатьох роботах показано, що багато ростових факторів стимулюються Hif-1 $\alpha$ , в тому числі й VEGF та IGF. Особливості роста зміни, розвитку та переходу тканини ендометрія характеризуються ростовими та транскрипційними факторами, що індукуються гіпоксією, особлива мета науковців зосереджена й на вивченні VEGF [235,289,298,359].

В сучасних умовах розвитку науки протеолітична регуляція експресії ростових факторів та Hif's, їх взаємний вплив в злоякісних пухлинах вивчені недостатньо, але активація Hif-1 $\alpha$  являється принциповим механізмом адаптації ракових клітин до гіпоксії. Для попередження розвитку ракової пухлини перспективним являється необхідність впливати на процеси оксигенації тканини [153,272,354].

В певних умовах наукової та медичної практичної роботи все більше уваги приділяється регуляторним факторам, які забезпечують формування термінової та тривалої адаптації клітини та всього організму до викнення гіпоксичного стану. Досить велике значення наділяється вивченню та дослідженню регуляторному пептидному факторові адаптації до гіпоксії - Hif-1 $\alpha$ , активність якого зростає при зниженні кількості кисню в крові. В багатьох роботах було продемонстровано, що даний фактор відіграє суттєве значення в системній відповіді організму на гіпоксію [134,218,388,431].

За формування основи тривалої адаптації на гіпоксію було виявлено відповідальність фактору Hif-1 $\alpha$ , в тому числі він забезпечує адаптацію пухлинних клітин до гіпоксії, володіє здатністю стимулювати ангиогенез. В фармакологічній промисловості досить багато зусиль спрямовано на розробку лікарських засобів, що зможуть знижувати при необхідності Hif-1 $\alpha$  і зв'язаних з ним ростових факторів. Вирішення даних питань дозволить більш ефективно лікувати онкологічні та інші захворювання, в етіопатогенезі яких стимулюючу роль відіграє киснева недостатність [50,171,422,446].

З метою покращення пріоритету наукових даних нами запропонована корисна модель при «Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді» шляхом гістологічного дослідження тканини ендометрія, додатково було запропоновано імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження зразків ендометріальної тканини з визначенням маркерів апоптозу p53 та bcl-2 і тканинної гіпоксії Hif-1 $\alpha$ . При отриманих показниках p53 менше норми, bcl-2 і Hif-1 $\alpha$  вище норми визначають ризик розвитку малігнізації, при виявленні p53 і Hif-1 $\alpha$  вище норми, при bcl-2 нижче норми констатують ризик рецидування, а при значеннях p53 вище норми, bcl-2 нижче норми і показниках Hif-1 $\alpha$  середнього рівня діагностують в ендометріальній тканині спонтанний регрес гіперпластичного стану.

Розвиток функціональних, а потім і структурних змін в органах та тканинах завдяки внутрішньоклітинної недостатності кисню описано в багатьох дослідженнях. Процес внутрішньоклітинної гіпоксії суттєво погіршує прогноз захворювання, із наявності процесів, що вона стимулює.

Принципальним механізмом адаптації клітин злоякісної пухлини являється активація фактора Hif-1 $\alpha$ , оскільки завдяки даному показнику й відбувається індукція ростових факторів, стимуляція ангиогенезу та прогресивний пухлинний ріст. Тому в багатьох дослідженнях для попередження розвитку ракової пухлини виникає можливість гальмування активації Hif-1 $\alpha$  [55,147,210,314].



Останім часом досить багато досліджень спрямовано на вивчення та значення факторів росту в розвитку ГПП ендометрія, одним із таких маркерів являються ростові фактори ангиогенезу, в тому числі VEGF [165,261,399].

В регулюванні росту нових кров'яних судин в ембріональному та постнатальному розвитку відіграє ген VEGF-A. У дорослих він здатний визивати гемостатичне виживання ендотеліальних клітин при фізіологічних та патологічних станах, з підвищенням власної експресії як при гіпоксії, так і під впливом онкогенів [52,197,255,306].

Оцінка маркера ангиогенезу VEGF в клітинах ендометріального стану характеризується паралельним зростанням на тлі розвитку гіпоксичних змін, що було нами при аналізі представлено в групах контролю в пізньому репродуктивному періоді ( $3,20 \pm 0,08$ ) у.о.а, в перименопаузальному віці ( $3,04 \pm 0,09$ ) у.о.а. та в постменопаузальному віці ( $2,08 \pm 0,03$ ) у.о.а. подальші зміни виникають при розвитку АГЕ, що в наступному було проаналізовано в перименопаузальному періоді ( $3,51 \pm 0,10$ ) у.о.а. й в постменопаузальному віці ( $3,14 \pm 0,15$ ) у.о.а. При гіперпластичних процесах відповідність даного маркера паралельно зростала від ( $3,29 \pm 0,10$ ) у.о.а. до ( $3,43 \pm 0,09$ ) у.о.а в перименопаузальному віці й до зниження в постменопаузальному віці, коли виникає до ( $2,93 \pm 0,09$ ) у.о.а. Такі показники при зростанні процесів гіпоксії досить наглядно представляють механізми зростання гіперпластичних змін й ангиогенних взаємодій, проте детальний аналіз результатів свідчить про наявність в певних зв'язках, зниження показників ангиогенезу при зростанні гіпоксії, це може свідчити про часткову недостатність організму, але може свідчити про недостатність факторів компенсації, що спонукає до розвитку рецидивування, а може й до малігнізації, що потребує подальшого розв'язання.

Ангиогенні фактори стимулюють проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин для формування судинної сітки, особливо в пухлині. В роботах дослідників було підтверджено, що VEGF стимулює експресію hTERT та сприяє активності теломери та підтверджує їх позитивний зв'язок в процесах регуляції циклу клітин, в тому числі й утворенню пухлин [144,416,446].

Метаболічні порушення, що виникають у жінок в перименопаузальному періоді супроводжуються наявністю надмірної ваги тіла. Результати представлені в наших роботах суттєво підтверджують даний процес.

В ряді робіт було показано, що розвиток ГПП супроводжується вираженими змінами в системі інсуліноподібних факторів росту, які проявляються підвищенням вмісту IGF. Існують літературні дані, які підтверджують зміни між IGF та синтезом стероїдних гормонів. Поряд з естрогенами на сьогодні зафіксована участь в активності проліферативної діяльності ендометріюїдної тканини й фактору IGF, які являються основними переносниками мітогенного сигналу. Деякі дослідники вважають IGF протеїни як імітатори багатьох ефектів естрогенів [93,271,298].

Групу факторів росту, що структурно схожі на інсулін представляють собою IGF. Значення системи IGF факторів в фізіології та патології ендометрія активно вивчається, публікації в літературі носять досить мозаїчний характер. Основним джерелом IGF в організмі людини являється печінка, але й інші тканини приймають участь у синтезі даних пептидів. IGF-I та IGF-II існують в організмі у вигляді зв'язаного комплексу й лише 5-6% залишається у вільній та активній формі. Дані пептиди являються потужними мітогенними факторами для клітин з ознаками ракових характеристик, в тому числі й при вивченні ракових змін в ендометріальній тканині. В багатьох роботах було встановлено вплив на антиапоптозні зміни в клітинах [206,414,431].

IGF-I являється представником, що здійснює аутокринну, паракринну, ендокринну регуляцію процесів росту, розвитку та диференціюванню клітин в організмі, в периферичних тканинах цей пептид здійснює всі фізіологічні ефекти соматотропного гормону. Він володіє подвійною активністю, інсуліноподібною та ростостимулюючою, за рахунок чого, прискорює синтез білків й водночас заторможує його пошкодження [116,242,293].

Представлені результати характеризують параметри маркеру IGF-1 в тканині ендометрія й спонукають можливі порушення на рівні клітин при прогресуванню проліферації на тлі зниження апоптозу. В групах контролю даний

маркер відповідав в I гр ( $1,70 \pm 0,11$ ) у.о.а., в перименопаузальному віці ( $0,43 \pm 0,04$ ) у.о.а. й в постменопаузальному віці ( $0,51 \pm 0,05$ ) у.о.а. відповідно. Розвиток АГЕ показав в клітинах ендометрія наступні параметри в II гр ( $0,94 \pm 0,09$ ) у.о.а. в IV гр ( $0,43 \pm 0,04$ ) у.о.а., та в постменопаузальному періоді ( $0,46 \pm 0,05$ ) у.о.а. Розвиток ГПЕ супроводжувався наступними показниками ендометріального стану, що відповідало в III гр ( $0,92 \pm 0,08$ ) у.о.а., в VI гр ( $0,34 \pm 0,03$ ) у.о.а. та в постменопаузальному періоді ( $0,34 \pm 0,03$ ) у.о.а. Дані показники показують задіяння маркеру інсулінорезистентності в процесах розвитку проліферативних змін в ендометріальній тканині, що можна буде прослідкувати при математичній моделі.

В деяких роботах встановлено зростання периферійних нервів у тварин під впливом IGF, в інших дослідженнях проведено прискорення росту інших тканин. IGF-I сприяє підвищенню кількості нейронів руху в м'язах. При вивченні, іншими дослідниками встановлено, що IGF-I сприяє стимуляції росту гіпофізектомованих щурів, й підтверджує його значення як соматомедіну. Соматотропний гормон стимулює експресію гену IGF-I в печінці та жировій тканині, він збільшує утворення даного пептиду в тимусі, хоча значно менше ніж в інших органах [41,271,305]. Здійснюється синтез IGF-I в м'язах, нирках, фібробластах, адіпоцитах, де діють аутокринні та паракринні механізми. IGF-I та IGF-II можуть синтезуватися в активованих лімфоцитах та інших імунокомпетентних клітинах [93,332,340].

Контроль за рівнем IGF-I в крові здійснюють вплив на печінку статеві стероїди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, які впливають із досить широким масштабом контролю. Даний процес являється досить проявленою системою синергізму інсуліну, соматотропіну, статевих та тиреоїдних гормонів при контролі та спостереженні за процесами росту та розвитку організму [141,210,320,390]. В ряді робіт встановлено, що після досягнення статевої зрілості починається фізіологічне зниження рівней гормону росту та IGF-I, яке прогресує пропорційно згасанню функції статевих залоз із зниженням запрограмованої загибелі статевих клітин, що синтезують статеві залози. Дана, досить цікава

закономірність спрямовує на пошуки причин старіння, пов'язані із запрограмованим в віці виключенням репродуктивної функції, яка не дає можливість народженню дітей із збільшенням геномних порушень в організмі [267,312,446,448].

Деякі вчені роблять припущення, що вікове зниження рівню соматотропного гормону виникає за рахунок захисту організму від діабетогенних метаболічних порушень, а зниження IGF-I від розвитку неопластичних процесів. Між процесами дегенеративних старінь та хворобами старіння існує маркер співвідношень між IGF-I та соматотропним гормоном [23,144,211].

В деяких роботах встановлено, що зниження IGF-I з віком може являтися фізіологічним сигналом до зменшення вживання страв. Доказано, що зменшення енергетичної цінності в стравах являється профілактикою зниження ризику розвитку онкозахворювань. Зниження калорійності страв призводить до зменшення секреції інсуліну, IGF-I та прогресивному зниженню м'язової тканини. IGF-I в комплексі з іншими гормонами стимулює проліферацію ендотеліальних клітин судинної стінки, ангиогенезу, репарації нервової тканини, утилізації глюкози клітинами мозку [51,218,322,367]. Зниження концентрації соматотропного гормону та IGF-I сприяє погіршенню синтезу протеїнів в клітині, втраті кісткової маси, когнітивним зрушенням, віковим змінам шкіри. Процес старіння в організмі характеризується порушеннями загальних репаративних процесів [54,84,260,417].

Поряд з даними про наявність підвищеної експресії IGF-I при атиповій гіперплазії та карциномі ендометрія, існують роботи, що приводять результати робіт, про зниження даних показників – мРНК IGF-I при ГПП та відсутність зв'язку між їх рівнем та патологією ендометріальної тканини [73,139,333].

У дорослому вигляді концентрація IGF-I та IGF-II досить стабільна та не характеризується змінами на протязі дня. При вивченні концентрації рівнів даних пептидів у жінок з нормальним менструальним циклом було виявлено, що їх концентрація не змінюється ні в проліферативну, ні в лютеїнову фази.

Подальше вивчення встановило підвищену концентрацію IGF-II в яєчниковій вені, про що свідчить наявність синтезу даного пептиду в яєчнику [158,289,331].

В роботах експериментального характеру було виявлено зниження експресії обох пептидів паралельно з активацією апоптозу. Більшість даних про значення IGF-опосередкованого сигнального шляху було отримано на культурах клітин в експериментальних умовах, особливо вплив на проліферацію та апоптоз. Відсутні дані про вплив даних пептидів на нетрансформовані й трансформовані тканини організму, що представляє значний інтерес як для науковців, так і для практичних лікарів [21,56,271].

Вплив IGF на проліферативні зміни в ендометрії контролюється прогестероном через регуляцію утворення протеїну, що зв'язує інсуліноподібні фактори росту, який синтезується в ендометріальних стромальних клітинах, й сягає найвищого рівню в секреторну фазу. В фізіологічному ендометрії IGF-I та IGF-II синтезуються в стромальних клітинах й асоціюються з диференціацією слизової оболонки матки. Естрогени стимулюють експресію IGF-I в стромальних клітинах [158,267,416,419].

Таким чином, в регуляцію нормального менструального циклу залучені компоненти сигнального шляху інсуліноподібних факторів росту. В проліферативну фазу на тлі зростання рівня естрадіолу відбувається стимуляція експресії IGF-I та IGF-II в ендометріальних клітинах з наступною його проліферацією. Після овуляції й зростання в крові прогестерону, відбувається стимуляція в ендометрії експресії протеїну, що зв'язує інсуліноподібні фактори росту, за рахунок чого, нівелюється проліферативний ефект IGF на ендометрій [4,8,183,247].

В розробку способу заявленого медичного лікування було запропоновано використання корисної моделі при лікуванні гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді шляхом застосування гормональної терапії, при додатковому використанні при наявності метаболічних порушень призначають препарат Диметилбігуанід у дозі 500 мг один раз на добу протягом трьох місяців.

Після підтвердження наступного ультразвукового моніторингу ефективності терапевтичного ефекту, запропоновану терапію продовжують 6 міс [106,108].

Значення інсуліну, IGF, їх рецепторів, протеїнів, що зв'язують інсуліноподібні фактори росту в патогенезі розвитку аденокарциноми являється досить багатоплановим, оскільки дані механізми передбачають наявність загальних метаболічних змін в організмі й провокують розвиток подібних змін. В клітинах пухлин такі зміни можуть привести до метастазування й значній інвазії в непошкодженій тканині.

В розробку медичних діагностичних заходів нами було впроваджено корисну модель: «Спосіб діагностики ефективності проведеної консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді», яка було заснована на основах діагностики ефективності проведеної консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді, шляхом гістологічного дослідження тканини ендометрія. Додатково було запропоновано за допомогою молекулярно-генетичного дослідження визначено експресію IGF-1. При встановлених показниках  $IGF-1 \geq 3,5$  у.о. експресії, виявляють наявність в тканині метаболічних порушень, а при показниках  $IGF-1 < 3,5$  у.о. експресії – відсутність метаболічних порушень, що свідчить про ефективність запропонованої терапії.

В багатьох роботах, питання, що стосуються значення IGF та його опосередкованого шляху в патогенезі передраку й раку ендометрія, до теперішнього моменту, залишаються недостатньо вивченими. В більшості досліджень роботи проводились в експерименті, на культурі клітин не можливо повністю відтворити на живому організмі. Більшість дослідників вважають, що в реалізації ефектів IGF в пухлинах ендометріальної тканини відіграє строма пухлини. Залишаються досить не вивченими клінічні асоціації компонентів IGF-опосередкованого шляху при аденокарциномах. Дослідження в даному напрямку досить перспективні як в плані розробки лікувальних засобів для даних пацієнтів, так і розробки нових методів патогенезу розвитку пухлин.

Компенсацією вкорочених теломер, добудовою теломерних повторів являється фермент теломераза. Висока активність даного ферменту визначається в період розвитку зародку, але потім в результаті розвитку в більшості соматичних клітин відбувається інактивація теломерази. Простеження її активації спостерігається в більшості зразків, оцінених морфологами як малігнізовані. В ендометріальній тканині теломеразна активність зростає по мірі прогресії проліферативної фази, сягаючи своєї максимальної активності в пізню проліферативну фазу та мінімальне значення - в пізню лютеїнову фазу [144,223,410].

В дослідженнях було виявлено, що наявність теломеразної активності в культурі клітин, пов'язано із стійкістю клітин до фізіологічного старіння, а інактивація теломерази призводить до вкорочення теломер й активації антипроліферативної діяльності. Дані зміни прослідковуються на клітинах раку шийки матки - HeLa, які були виділенні в 1951 році, й існують до теперішнього часу. Безсмертя клітин пов'язують із їх здібністю синтезувати теломеразу, яка нарощує теломери. Клітини HeLa стали джерелом досить багатьох відкриттів в науці й перспективою в розвитку онкологічних змін в клітинах [139,187,422].

В результаті проведеного аналізу даної роботи нами було проаналізовано та стверджено наявність змін в експресії активності теломерази, яка в групах контролю представляла наступні показники, що відповідало в I гр  $1,39 \pm 0,08$  о.а. при (ДІ 95% 0,98-1,81), в IV гр показники були наступними  $1,22 \pm 0,06$  о.а. (ДІ 95% 0,89-1,56), в VII гр значення теломерази було відповідним  $1,13 \pm 0,04$  о.а. (ДІ 95% 0,56-1,69). Рівень показників активності ферменту теломерази свідчить про зниження даного показника, й відповідно характеризує наявність вік-залежних змін в ендометріальній тканині.

Аналіз результатів по довжині теломера не дає таких суттєвих змін, як показник експресії активності теломерази. Довжина теломера в групах контролю відповідала в I гр  $0,83 \pm 0,05$  (ДІ 95% 0,61-1,02), в IV гр показники відповідали  $0,77 \pm 0,05$  (ДІ 95% 0,54-1,01) в постменопаузальному віці в VII гр.  $0,58 \pm 0,04$  (ДІ 95% 0,37-0,79), дані показники свідчать про зниження довжини теломера в

тканині ендометрія пов'язаної з віовими параметрами. Проте при АГЕ відмічаються не такі суттєві зміни, що відповідало в II гр  $0,80 \pm 0,06$  (ДІ 95%  $0,58-1,01$ ), в перименопаузальній віці даний показник становив в V гр  $0,69 \pm 0,05$  (ДІ 95%  $0,52-1,05$ ), й в VIII гр відповідно становив  $0,62 \pm 0,05$  (ДІ 95%  $0,41-0,84$ ). Аналогічні прояви довжини теломера були при ГПЕ, що становило в III гр  $0,82 \pm 0,04$  (ДІ 95%  $0,60-1,03$ ), в VI гр  $0,71 \pm 0,06$  (ДІ 95%  $0,51-0,92$ ), в IX гр  $0,65 \pm 0,07$  (ДІ 95%  $0,45-0,84$ ).

При аналізі результатів активності теломерази при АГЕ відмічаються наступні значення в II гр  $1,44 \pm 0,07$  о.а. (ДІ 95%  $1,04-1,85$ ), в перименопаузальному періоді показники відповідали  $1,35 \pm 0,07$  о.а. (ДІ 95%  $0,96-1,80$ ), в постменопаузальному періоді в VIII гр наступні показники експресії теломерази  $1,40 \pm 0,06$  (ДІ 95%  $1,03-1,77$ ), що в порівнянні з показниками в групах контролю свідчить про наявність зростання особливо при показниках при АГЕ, дані показники дещо нижчі при ГПЕ й відповідали  $1,47 \pm 0,05$  о.а. (ДІ 95%  $1,05-1,90$ ), в VI гр  $1,31 \pm 0,04$  о.а. (ДІ 95%  $1,02-1,61$ ) та відповідно в постменопаузальному періоді в IX гр  $1,28 \pm 0,05$  (ДІ 95%  $0,77-1,88$ ). Дані прояви теломеразної активності характеризуються підвищенням своєї експресії, особливо починаючи з перименопаузального періоду, можливо за рахунок таких змін відбувається і зростання проліферативних процесів з перименопаузального віку.

Фізіологічне старіння та апоптоз обумовлюють протипухлинний захист клітин, але існує стан сенесенсу, який може закінчитись переходом до малігнізації. Дана програма генетично заложена в клітинах, вона працює для захисту від прояви та росту малігнізації, але спрацьовують механізми порушення в програмі [25,267,406].

В певних джерелах літератури існують дані, які свідчать про наявність клонів молодих передпухлинних клітин, що часто стикаються з кризою, яка визвана втратою теломер, із за нездібності експресувати необхідну кількість теломерази. В експериментальних даних встановлено, що дані клітини пройшли через велику кількість нормальних поділів, що супроводжувалось вкороченням



теломер, що може сприяти розвитку деяких малігнізацій з індукцією довжини теломер [5,36,421].

Для з'ясування впливу хірургічної менопаузи та її об'єму на фізичний та психологічний стан здоров'я жінки нами був проведений певний об'єм досліджень, який охарактеризував певні результати й визначив показники ступеня повернення до нормальної життєвої діяльності відносно з індивідуальними можливостями. В результаті аналітичної роботи оцінки «якості життя» 71 пацієнтки, яким було проведено хірургічне лікування з середнім віком, що становив  $(46,06 \pm 1,13)$  роки та контрольної групи 51 пацієнтки з середнім віком –  $(47,45 \pm 0,97)$  роки. Обробка даних метаболічних показників встановила, що підвищення загального холестерину у жінок в операційній підгрупі до 47 років становив  $(5,27 \pm 0,17)$  ммоль/л проти  $(4,534,53 \pm 0,13)$  ммоль/л жінок аналогічної вікової категорії без виконання оперативних втручань ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ). Подальший аналіз результатів не встановив вірогідної різниці між даними показниками у жінок прооперованих до 47 років та непрооперованих після 47 років, що відповідно становило  $(5,27 \pm 0,17)$  ммоль/л проти  $(6,99 \pm 0,12)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ).

Подальший аналіз ліпідного спектру, особливо підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності до  $(2,73 \pm 0,03)$  ммоль/л та  $(4,93 \pm 0,07)$  ммоль/л відповідно в підгрупі до 47 років достовірно відрізнялись від аналогічних показників в підгрупі прооперованих після 47 років –  $(1,05 \pm 0,02)$  ммоль/л,  $(2,56 \pm 0,09)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ), одночасно нами не було виявлено достовірної різниці між даними показниками у жінок з підгрупами прооперованими до 47 років та підгрупами прооперованими після 47 років та контрольною групою, що становило: тригліцериди –  $(2,73 \pm 0,03)$  ммоль/л проти  $(2,85 \pm 0,24)$  ммоль/л, та  $(2,69 \pm 0,15)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ;  $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ); ліпопротеїди низької щільності -  $(4,93 \pm 0,07)$  ммоль/л проти  $(4,14 \pm 0,05)$  ммоль/л та  $(4,89 \pm 0,14)$  ммоль/л відповідно ( $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$   $P_{IA}-P_{IIB} > 0,05$ ). Поряд з цим було відмічено достовірне зниження ліпопротеїдів високої щільності до  $(1,02 \pm 0,13)$  ммоль/л у жінок в підгрупі жінок до 47 років проти аналогічних показників у

жінок без оперативного втручання –  $(0,83 \pm 0,05)$  ммоль/л ( $P_{IA}-P_{IIA} < 0,05$ ), й не відмічалось достовірної різниці між показниками в даних підгрупах.

Наведені нами результати свідчать про наявність результатів у пацієток, що ми спостерігали й вели надалі та моніторували їх стан здоров'я як виникнення на тлі порушень обмінноендокринних та психоемоційних змін реактивності різних тканин й провокувало в даному випадку порушення ліпідного спектру крові.

При подальшому аналізі результатів зміни ваги тіла в даних пацієток нами було виявлено, що після гістеректомії в віці до 47 років було встановлено тенденцію до збільшення ваги тіла, особливо вісцерального жиру, що являється певною основою для розвитку подальших метаболічних змін.

Зміни в ліпідному профілі можуть призводити до розвитку кардіометаболічних порушень, а наявність у пацієток додаткових факторів до ризику розвитку серцево-судинних захворювань: надмірна вага та абдомінальне ожиріння значно сприяють їх ускладненню, внаслідок наявності високої частоти хронічних екстрагенітальних захворювань у даних пацієток дані зміни можливо слід оцінити як адаптаційні механізми в післяопераційному періоді [88,186,187,238].

Вивчення репродуктивного та соматичного стану пацієток до оперативного втручання підтвердило наявність значних змін в гінекологічному статусі й виражені порушення функцій інших органів та систем, що само по собі впливало на загальний стан пацієнтки. Таким чином, визначення об'єму та стану оперативного втручання займає перспективне значення в умінні хірурга та післяопераційного стану жінки в майбутньому [139,342,390].

Подальші наші результати дослідження були спрямовані на оцінку психосоматичної патології жінок після оперативного втручання. За мету оцінки ЯЖ пацієнтів включено: а) оцінка психосоціального функціонування соматичних пацієток, визначення конкретних проблем і необхідності пацієток на різних етапах патологічного процесу; в) порівняння впливу різних схем лікування на самопочуття і задоволеність лікуванням. В певних ситуаціях

виконання гінекологічної операції (хірургічної менопаузи) викликає у деяких пацієнок зворотню реакцію, яку вважають за посткастраційний синдром. Отримання результатів дозволяє медичним працівникам отримати додаткові інформаційні дані для прийняття та застосування клінічних рішень із врахуванням психосоціальних та біомедичних аспектів ЯЖ.

Використання опитувальника MOS SF-36 сприяє можливості поділу наявних показників на певні параметри: фізичний (PF, RP, BP, GH) та психологічний компонент здоров'я (VT, SF, RE, MN), що дає можливість розподілу аналізу і оцінити суб'єктивність задоволення жінкою свого фізичного та психічного стану, й в певних умовах, надати їй консультативну або терапевтичну допомогу.

Проведення аналізу даних опитувальника MOS SF-36, із чого слідує, що виявлено зниження загальних показників ЯЖ у всіх пацієнок з хірургічною менопаузою в відношенні до жінок без оперативних втручань, що в С групі це склало  $68,05 \pm 2,90$ , D групі –  $79,65 \pm 2,53$ , E групі –  $64,69 \pm 3,31$  і в групі контролю –  $87,59 \pm 2,51$ . Майже у всіх пацієнок після проведення гістеректомії з оваріоектомією були виявлені найнижчі показники, в основному в усіх шкалах, відповідно в С групі: GH– $54,08 \pm 1,03$ ; VT– $63,75 \pm 1,54$ ; RE– $64,28 \pm 1,04$ ; MN– $68,11 \pm 0,87$ ; в E групі: PF– $62,32 \pm 1,24$ ; GH– $50,94 \pm 1,93$ ; VT– $60,34 \pm 1,89$ ; RE– $60,65 \pm 0,82$ ; MN– $59,27 \pm 1,23$ . При подальшому аналізі було виявлено у жінок із гістеректомією наявність знижених показників по психічному компоненту (VT– $78,85 \pm 0,93$ ; SF– $75,73 \pm 1,04$ ; RE– $64,35 \pm 1,09$ ). Аналіз представлених результатів, підтверджує дані результатів робіт, що в психіатричні клініки потрапляє в 2 рази більше пацієнок ніж після інших хірургічних втручань [198,413,417]. Інші дослідники в своїх роботах вказують на виникнення якості дефіменізації в даних пацієнок [39,129,188].

Безсуперечно, одним із суттєвих значень в гінекологічній операції являється видалення яєчників, як гормонопродукуючого органу, проте все залежить від фізіологічного стану пацієнтки по відношенню до виникнення часу у неї менопаузи, її тривалості, та місці яєчників в житті жінки взагалі, можливо це питання, що будуть задіяні в медицині дослідження [89,138,194,301].

Досить суттєве значення мають корекція функціонального стану центральних механізмів, які координують адекватність психоемоційного стану пацієнтки та вегетативних реакцій особливо загальним умовам навколишнього середовища. На що слід звертати увагу до та після хірургічного втручання.

Профілактичні заходи, що спрямовані на відновлення «якості» життя пацієнток досить являються профілактичними порушеннями важливих функціональних систем організму, що сприяє проведенню та наявності реабілітаційних заходів як до оперативного втручання так і після [54,89,213,418].

Аналіз представлених результатів роботи спрямував на розробку й впровадження в медичну практику математичної моделі, яка в практичній медицині дасть змогу визначити перспективи визначення подальшої тактики.

Як представлено в аналізі математичної моделі основним дистрактором є більшість факторів, одним із яких є вираженість гіпоксії, маркером якої є експресія Hif-1 $\alpha$ . В подальшому поділ відбувається за експресією та активністю теломерази при відносній довжині теломер T.

Суттєве значення у прогнозі відіграє наявність обтяженого спадкового анамнезу. Найбільший вплив має кількість абортів в анамнезі (t=5,37), експресія bcl-2 (t=3,76), експресія ER у стромі (t=3,69) на фоні зниження PR, обтяжений спадковий анамнез (t=3,67). Досить значний вплив на прогноз захворювання чинили експресія PR у функціональному шарі ендометрія (t=2,77), поєднання атипії з обтяженим анамнезом (t=2,55), рівень інсулінорезистентності за індексом НОМА-IR (t=2,55), активність теломерази (t=2,33), експресія Hif-1 $\alpha$  (t=2,32), експресія IGF-1 (t=2,10). Ще менш значущими виявилися такі ознаки як експресія PR у стромі - t=1,50 та довжина теломер - t=1,54. Сумнівною за даними аналізу є роль ізольованого зростання експресії ER в ендометрії (t=1,03) та експресією білку p53 - t=1,11. Практично не виявлено нами впливу на прогноз ГПП при ізольованому впливі такі ознаки як вік (t=0,48), експресія Ki-67 (t=0,88) та IMT (t=0,48). Найменше прогностичне значення мала експресія VEGF (t=0,02).

Нами проведений регресивний аналіз для створення моделі прогнозування ризику малігнізації. В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

$$p = \frac{1}{1 + e^{b_0 + \sum b_i x_i}}$$

Примітка 1.  $b_0$  – зсув

Примітка 2.  $b_i, x_i$  – коефіцієнти при відповідних перемінних

Після обрахунку одержано наступне рівняння:

$$X = 0,27 + 0,03A - 0,01age + 0,13Hif1\alpha - 0,01VEGF + 0,11IGF + 0,06Ki67 - 0,18bcl2 - 0,05p53 - 0,17ERs + 0,05ER - 0,08PRs - 0,12PR - 0,08T + 0,10tel + 0,11HOMA-IR - 0,02BMI + 0,27abortion + 0,20history$$

При проведенні подальшого аналізу було виявлено, що при застосуванні різних методів статистичного аналізу визначено найбільше значення для прогнозу гіперпластичних процесів ендометрія мають наявність клітинної атипії, обтяжений спадковий анамнез, інтенсивність хронічної гіпоксії, вираженість стимулюючої та інгібуючих впливів на процеси апоптозу, а також відповідність біологічному віку відображенням чого є відносна довжина теломер, особливої уваги надавалось активності теломерази.

Таким чином, розроблена й представлена нами регресійна модель адекватна практичним потребам і може бути рекомендована для широкого використання у клінічній практиці, для оцінки й визначення перспективи перебігу ГПП ендометріальної тканини, що являється досить суттєвим для практичної медицини.

Підводячи аналіз вищевикладених результатів, доцільно зазначити, що в цілому розроблена прогностична модель відповідає концепції згідно якої у центрі патогенетичних змін в ендометрії при ГПЕ та АГЕ лежить хронічна гіпоксія, яка керує рядом механізмів, в запуску яких є компенсаторні механізми, які при неадекватній реалізації поглиблюють наявність метаболічних та імунологічних порушень. При даному випадку виникають зміни, які сприяють процесам порушення апоптозу при наявності перебільшень проліферативних

змін, змінюється тривалість різних фаз клітинного циклу, й, відповідно, формуються умови до появи клітинної атипії.

При застосуванні різних методів статистичного аналізу визначено, що найбільше значення для прогнозу ГПП ендометрія мають проявленність та інтенсивність хронічної гіпоксії, вираженість стимулюючого та інгібуючого впливу на процеси апоптозу, наявність клітинної атипії, обтяжений спадковий анамнез, а також відповідність біологічному віку (відображенням чого є відносна довжина теломер) та активність теломерази, як фактору потенціуючому процеси поділу клітини [62,77,138,238].

Продовження пошуку ознак та властивостей малігнізованої тканини особливо на ранніх стадіях діагностики, на основі яких можливий прогноз перебігу захворювання, й визначення перспективи та адекватності рекомендованої терапії. Встановлення та виявлення додаткових прогностичних ознак, характерних для певної гістологічної структури, в тому числі й до ендометрія, що дозволить з'ясувати причини поведінки клітин тканини, навіть при однаковій патогістологічній характеристиці [57,144,255,301].

Етіопатогенетичні фактори розвитку ГПП ендометрія постійно вивчаються, остаточної точки зору на виникнення даного процесу поки не встановлено. В дослідженнях, завжди являються першочерговими порушення репродуктивної функції з наявністю патологічних процесів, особливо з ендокринною патологією, наявність метаболічних змін у жінок при схильності до надмірної ваги, екзогенної чи ендогенної гормональної стимуляції та інших факторів, що сприяють розвитку захворювання. На тлі проведеної терапії можливі репродуктивні зміни, з настанням вагітності, та тривалого періоду відсутності менструальних кровотеч та являється перспективним в плані як лікувальної, так і профілактичної тактики [71,120,293].

Розвиток різних молекулярно-біологічних маркерів в сучасних наукових технологіях, дозволяють за допомогою методів імуногістохімічних, лазерної мікродисекції, гібридизації, мікрочіпових, молекулярногенетичних технологіях

та інш. встановити гени, протеїни, що являються коректорами клітинного циклу, проліферації, апоптозу, сенесенсу, ангиогенезу, гіпоксичних показників, показників іммутилізації та інших регуляторів життєдіяльності клітини й визначення її перспективи в майбутньому [74,126,180,446]. Зусилля вчених, дослідників спрямовані на з'ясування основних корегуючих механізмів на тканинному та клітинному й ендокринному стані а також маркерів їх діагностичних показників, що можуть бути спрямовані на канцеропривенцію. Визначення маркерів, на більш ранніх стадіях захворювання, буде сприяти фактору оздоровлення жіночого населення та можливості зростання тривалості життя [76,196,319].

ГПП ендометрія можуть бути тлом для розвитку малігнізації ендометрія тіла матки. У пацієнок старших за 50 років частіше діагностують «автономний» рак ендометрія, без особливих гормонально-активних порушень організму та зміни чутливості до статевих стероїдів [72,136,315].

Відсутність зниження частоти зустрічаємості розвитку ГПП, та зростання PE, підтверджує необхідність впровадження та проведення програм канцеропривенції, яка включає кваліфіковану морфологічну оцінку ендометрія й на основі маркерів розвитку та перспективи перебігу можуть бути виділені групи високого онкологічного ризику [314,417,426].

Вивчення індивідуального прогнозування перебігу захворюваності у пацієнок з ГПП на сучасному етапі розвитку імуногістохімічних, молекулярногенетичних та генетичних маркерів, пошуку підходів до гістологічної будови ендометріальної тканини набувають все більшого значення в напрямку необхідності раціонального спрямованого терапевтичного підходу. За медичною допомогою інколи звертаються пацієнтки в досить пізньому періоді, і лише тому, що існує думка на момент припинення кровотечі самостійно [43,57,262]. Тому виникає необхідність, особливо в перименопаузальному періоді, спрямовувати пацієнок за своєчасною медичною допомогою, що

являється досить актуальним для сучасної пацієнтки на даному етапі розвитку та росту онкологічної захворюваності [81,124,188,262].

Дослідники вважають, що карцинома ендометрія являється досить поширеним пухлинним захворюванням в сучасній медицині з постійним зростанням кількості захворівших. Дані автори вважають, що профілактика та рання діагностика малігнізованих захворювань можлива на ранніх стадіях прояву [153,217,312,394].

Молекулярні механізми, що сприяють порушенню тканинного та клітинного гомеостазу з виникненням ГПП ендометріальної тканини визивають зацікавленість науковців. Для різних гістологічних варіантів ГПП характерним являється абсолютна або відносна перевага маркерів що характеризують процеси апоптозу, проліферації, гіпоксії, ангіоподібних маркерів росту та VEGF й IGF на тлі експресії теломерази й вивчення довжини теломера. Дані показники являються характерними при морфологічних змінах функціонуючого ендометрія по відношенню до проліферативних змін в ендометріальній тканині [271,306,448].

Всі представлені для огляду процеси загального старіння організму такі як ендокринні, метаболічні, імунні зміни потенційно можуть сприяти розвитку канцерогенезу. Вміння керувати метаболічними процесами, наявні та доступні терапевтичні стратегії, використання яких може сприяти збільшенню тривалості життя й являться профілактикою розвитку онкологічних захворювань [79,183,241,298].

До теперішнього часу питання про ризик розвитку злоякісної трансформації ендометріальної тканини залишається нез'ясованим. Сучасний рівень медицини сприяв розвитку суттєвих досягнень в дослідженнях при патологічних змінах ендометрія. Порозуміння ключових імуногістохімічних та молекулярногенетичних маркерів діагностики сприяє формуванню критеріїв для утворення ефективної моделі прогнозування процесу розвитку злоякісної



трансформації ендометрія або вирішення перспективи подальшого перебігу ГПП ендометріальної тканини [84,146,210,385].

Для діагностики доброякісних та злоякісних ендометріальних трансформацій, а також ранньої діагностики виявлення малігнізації тканини являється необхідним вимірювання експресії теломерази, як фермента, концентрація якого визначає безсмертя клітин. Даний метод являється скринінговим для визначення перспективи патологічного процесу в ендометрії в період перименопаузи [135,180,190,431].

До теперішнього часу питання про ризик розвитку злоякісної трансформації ендометрія залишається остаточно невирішеним, розглядається досить багато факторів, що можуть впливати на розвиток даного процесу, проте потенціальних пускових механізмів не встановлено. На сьогодні ступінь ризику утворення малігнізованої тканини визначається лише профільною підготовкою патогістолога і як наслідок патоморфологічним станом ендометрія [210,321,327,383,405].

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведені ретроспективні та проспективні дослідження у жінок з фізіологічним ендометрієм, гіперплазією ендометрія та атиповою гіперплазією ендометрія. Надано аналіз морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень, виконаних на зразках ендометріальної тканини, що дозволяє визначити перспективу патогенетичних особливостей перебігу даного патологічного стану.

1. У перименопаузальному періоді виникає найвищий ризик розвитку гіперпластичних станів ендометрія та станів з атиповою гіперплазією і виявлення раку ендометрія, що становило при гіперплазії ендометрія 15,31 % при відношенні шансів 17,26 (ДІ 95 %; 13,51–16,49), при атиповій гіперплазії ендометрія від 41 до 45 років – 1,71 % при відношенні шансів 15,57 (ДІ 95 %; 3,57–67,99), від 46 до 50 років – 1,42 % при відношенні шансів 12,31 (ДІ 95 %; 2,79–54,28); виявлення аденокарцином ендометрія зі зростанням з віком, від 0,43 до 1,42 % (ДІ 95 %; 0,19–0,78). Аналіз результатів привертає увагу при з'ясуванні співвідношення між середньою тривалістю світлового дня та частотою виявлення атипової гіперплазії ендометрія, що встановлено як нестійкий параметр підвищення взаємозв'язку ( $r=0,41$ ). Виявлено зростання коморбідної патології з перименопаузального до постменопаузального періоду. Пацієнтки груп з гіперплазією ендометрія характеризувалися наявністю більш різноманітних патологічних проявів загального стану, що перевищувало показники в контрольній групі в 3,2 раза (індекс Чарльсона –  $1,22 \pm 0,11$ ). Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрія мали аналогічну характеристику (індекс Чарльсона –  $1,53 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ )).

2. У розвитку гіперплазії ендометрія та атипової гіперплазії ендометрія на ранніх етапах прояву захворювання наявне зростання Hif-1 $\alpha$ , збільшення експресії теломерази на тлі зменшення показників апоптозної активності при дисгормональних стероїдних станах ендометріальної тканини. Зміни вказаних

маркерів значніше виявляються при атиповій гіперплазії ендометрія. Врахування всіх факторів впливу та розвитку патології включено в розроблену нами математичну модель.

3. В групах обстеження в ендометріальній тканині залежно від віку відмічаються зміни при зниженій оксигенації тканини, що було виявлено в експресії активності Hif-1 $\alpha$ . При гіперплазії ендометрія Hif-1 $\alpha$  зростав до  $(1,43 \pm 0,06)$  у. о. а. з відповідними змінами експресії активності при атиповій гіперплазії ендометрія до  $(2,12 \pm 0,07)$  у. о. а. Маркери проліферації й апоптозу підтверджують наявність проліферації, але здебільшого за рахунок знижених апоптозних процесів, що характеризувалися показниками для Ki-67, особливо при атиповій гіперплазії ендометрія, його зростанням до 50,00 %  $(93,00 \pm 8,68)$ ; для протеїну p53 відповідно дорівнював 52,17 %  $(65,00 \pm 4,42)$ , а антиапоптозний білок bcl-2 становив при атиповій гіперплазії ендометрія 19,56 %  $(26,00 \pm 2,16)$  в епітеліальних клітинах.

4. Тканинний гомеостаз в ендометрії при різних проліферативних станах та вікових категоріях продемонстрував для ангіогенного фактора VEGF відповідне зростання показника при співвідношенні його з даними Hif-1 $\alpha$ , відповідно до гіпоксичного стану. Детальний аналіз характеризує в деяких випадках зниження ангіогенного маркера росту, що може призводити до рецидивування та малігнізації. Рівень інсуліноподібного фактора росту IGF-1 корелює з віком та патологією тканини і має значення для визначення подальшого перебігу хвороби.

5. Вивчення кореляційного зв'язку між експресією активності теломерази та довжиною теломери підтвердило їх зниження з віком. При розвитку гіперплазії ендометрія відмічається зростання активності теломерази, особливо даний показник проявляється при атиповій гіперплазії ендометрія, що становило до  $(1,40 \pm 0,06)$  о. а. Дослідження довжини теломери за групами виявило при гіперплазії ендометрія незначне зниження параметрів – як для гіперплазії ендометрія, так і для атипової гіперплазії ендометрія. Характеристики діагностичних тестів для активності теломерази при атиповій гіперплазії

ендометрія становили: RR=1,43 (ДІ 95 %; 0,65; 3,11), причому RRR=0,43, ДЧ – 0,67, ДС – 0,67, що дозволяє застосовувати цей показник для ранньої діагностики. Визначення відносної довжини теломер виявилось менш інформативним: ДЧ – 0,59, а ДС – 0,62, що відповідає коефіцієнту Юдена J=0,21, але використання в комплексному обстеженні має діагностичну цінність.

6. Для оцінки залежності маркерів імуногістохімічних, молекулярно-генетичних та морфологічних даних було розроблено математичну модель у вигляді рівняння логістичної регресії:

$$X=0,27+0,03A-0,01age+0,13Hif1\alpha-0,01VEGF+0,11IGF+0,06Ki67-0,18bcl2-0,05p53-0,17ERs+0,05ER-0,08PRs-0,12PR-0,08T+0,10tel+0,11HOMA-IR-0,02BMI+0,27abortion+0,20history$$

За даними тестування гіпотези методом machine learning найбільше значення мають кількість абортів в анамнезі (t=5,37), експресія bcl-2 (t=3,76), експресія ER у стромі (t=3,69), обтяжений спадковий анамнез (t=3,67). Точність прогностичної моделі перевищує 0,83, що дозволяє застосовувати її у клінічній практиці.

7. Розроблені та впроваджені в роботу профільних закладів охорони здоров'я науково обґрунтовані алгоритми діагностики, профілактики та перспективи лікування гіперпластичних станів ендометрія в перименопаузальному періоді залежно від морфологічної форми та біомолекулярних маркерів з даними показниками з їхньою математичною характеристикою.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проведений аналіз ретроспективних результатів показав найбільшу частоту виникнення гіперпластичних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді. Вивчення спектра виникнення патологічних змін включало встановлення клініко-анамнестичних даних, репродуктивного, сімейного анамнезу, особливо по жіночій лінії. Певна сукупність факторів провокує виникнення патологічних змін в ендометріальній тканині, які закладені за наявності патологічних проявів, що може бути для практичної медицини засобом моніторингу за пацієнткою.

2. Основним для визначення медичної тактики є патогістологічний висновок, оскільки існуючі та впроваджені в медичну практику діагностичні процедури не мають високої чутливості. Обстеження пацієнток за допомогою УЗД та МРТ показує: для МРТ ДС – 75,00 %, ДЧ – 90,48 %, що відповідає точності 88,00 %; для порівняння: ДС для УЗД – 72,41 %, ДЧ – 70,23 %, що відповідає точності 76,50 %. Прогностична цінність позитивного результату для УЗД – 81,10 %, для МРТ – 95,00 %; прогностична цінність негативного результату для УЗД – 70,00 % і для МРТ – 60,00 %, що характеризує МРТ як більш точний та перспективний метод, який може бути рекомендований для проведення діагностичного пошуку для даної патології, особливо у пацієнток перименопаузального віку.

3. Для підвищення діагностичної точності рекомендовано імуногістохімічне та молекулярно-генетичне визначення маркерів в ендометріальній тканині. Одним із факторів розвитку проліферативних змін в ендометріальній тканині є розподілення рецепторів статевих стероїдів у тканині – ER, PR, які відповідають фазам менструального циклу, але при розвитку проліферативних змін, прогресуванні процесів проліферації показують їхню дезорганізацію, в основному за рахунок зменшення активності прогестеронових рецепторів як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах.

4. Симулятивні зміни, що призводять до взаємодії процесів проліферації й апоптозу, характеризують розподілення їхніх маркерів – Ki-67, p53, bcl-2, що забезпечують існування пулу ендометріальних клітин. Зростання маркера Ki-67 при відносно незначному підвищенні p53 та високих показниках антиапоптозного протеїну bcl-2 характеризує наявність виражених проліферативних змін в ендометріальній тканині, що мають тенденцію до рецидивування процесу, особливо в перименопаузальному періоді, без адекватної терапії.

5. Взаємозв'язок маркерів оксигенації ендометрія Hif-1 $\alpha$ , ангиогенного маркера – VEGF, інсуліноподібного фактора росту – IGF-1, маркерів клітинного старіння та можливої неоплазії ендометріальної тканини – активність теломерази та довжина теломери, приводить до визначення відповідної тактики. Зростання Hif-1 $\alpha$ , високі рівні VEGF та IGF-1 свідчать про наявність виражених проліферативних змін в ендометріальній тканині, приєднання активності теломерази при відносно низьких показниках довжини теломери підтверджує даний процес, із високою частотою рецидивування на тлі значних проліферативних процесів при зниженні рівня запрограмованої апоптозної загибелі клітини. Підвищені показники Hif-1 $\alpha$  при визначенні низьких показників VEGF, відносно високих IGF-1, при значній теломеразній активності та зростанні довжини теломери дозволяють нам спрогнозувати, в яких жінок може виникнути перспектива органовидаляючого хірургічного лікування. Диференційований підхід в обстеженні та веденні жінок з проліферативними процесами ендометрія з використанням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів дозволяє оптимізувати перспективу подальшої терапевтичної тактики, що має суттєве значення в перименопаузальному періоді.

6. Для визначення спрямованої тактики ведення пацієнток була розроблена та впроваджена математична модель, яка дозволяє виявити фактори, що є провокуючими в розвитку захворювання.

В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

$$p = \frac{1}{1 + e^{b_0 + \sum b_i x_i}}$$

де  $b_0$  – зсув;  $b_i$ ,  $x_i$  – коефіцієнти при відповідних змінних.

Одержано таке рівняння:

$$X = 0,27 + 0,03A - 0,01age + 0,13Hif1\alpha - 0,01VEGF + 0,11IGF + 0,06Ki67 - 0,18bcl2 - 0,05p53 - 0,17ERs + 0,05ER - 0,08PRs - 0,12PR - 0,08T + 0,10tel + 0,11HOMA-IR - 0,02BMI + 0,27abortion + 0,20history.$$

7. Аналіз усіх отриманих даних, особливо математичної моделі, дозволяє стратифікувати пацієнтів залежно від гістологічної форми та представлених маркерів до груп із рецидивуванням та онкологічною настороженістю.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амирасланов АТ, Сафарова СИ. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия. Вестн. соврем. клин. медицины. 2019;12(2):7-11.
2. Анисимов ВН. Световой режим, риск возникновения рака. Противопухоловое действие мелатонина. РМЖ. 2015;(7):34-45.
3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, и др. Роль иммуногистохимического профиля эндометрия в лечении репродуктивных и пременопаузальных пациенток с обычной гиперплазией эндометрия. Репрод. эндокринология. 2016;(31):49-53.
4. Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ковалюк ТВ, и др. Современное лечение локальных гиперпластических процессов эндометрия с позиций патогенетического подхода. Репрод. эндокринология. 2020;(52):28-31.
5. Берестяная АН, Гродзинский ДМ. Роль теломер в процессе клеточного старения. Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Серія Біологія. 2018;(33):5-16.
6. Боженко ВК, Харченко НВ, Запиров ГМ, и др. Профиль экспрессии генов как фактор прогноза при пролиферативных заболеваниях органов репродуктивной системы. Вестн. Рос. науч. центра рентгено радиологии Минздрава России. 2012;2(12):56-63.
7. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;(1):67-72.
8. Боровкова ЛВ, Ершова ВО, Игнатьев АА. Современные методы диагностики доброкачественных и злокачественных процессов эндометрия. Мед. альм. 2009;(3):105-8.
9. Бурлев ВА, Ильясова НА, Саркисов СЭ. Ангиогенные факторы роста в структурных компонентах эндометрия: роль СЭФР-А165 при эндометриальной гиперплазии. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(1):11-9.



10. Веропотвелян ПН, Радченко ВВ, Гужевская ИВ, и др. Особенности гиперплазии эндометрия в разные возрастные периоды. Мед. аспекты здоровья женщины. 2017;(1):54-62.
11. Всіч ТЛ, Качайло ІА. Диференційні підходи до вибору лікувальної тактики у хворих на гіперпластичні процеси ендометрію. Міжнар. мед. журн. 2019;(2):32-6.
12. Всіч ТЛ, Тучкіна ІО, Гузь ІА, та ін. Біомолекулярні маркери у патогенезі розвитку гіперпластичних процесів ендометрію. Міжнар. мед. журн. 2019;(1):52-7.
13. Вовк ІБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ, та ін. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). Здоровье женщины. 2016;(5):10-8.
14. Вовк ІБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, и др. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Акушерство та гінекологія. 2019;(1):73-80.
15. Герштейн ЕС, Кушлинский ДН, Терешкина ИВ, и др. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Ч.2. Рак яичников и эндометрия. Онкогинекология. 2015;(2):4-11.
16. Гістологічна та імуногістохімічна оцінка стану міоматозної тканини та ендометрія у хворих на лейоміому матки та гіперплазію ендометрія /Потапов В.О., Донська Ю.В., Медведєв М.В. //Морфологія. — 2014. — Т. 8, N 1. — С. 80-84.
17. Гойко ОВ. Методичний підхід щодо вибору методу статистичної обробки даних для медико-соціологічних досліджень. Медична інформатика та інженерія. 2015;2:52-8.
18. Горбань ЕН, Древицкая ТИ, Топольникова НВ, и др. Экспрессия мРНК HIF-1 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  в ткани сердца взрослых и старых крыс после интервальной гипоксической тренировки и рентгеновского облучения. Проблемы долголетия и старения. 2015;24(1):3-13.

19. Гроховська МВ. Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією. *Здоровье женщины*. 2015(3):102-4.
20. Гроховська МВ. Оцінка клітинних процесів при гіперплазіях ендометрію у жінок з екстрагенітальною патологією. *Архів клін. медицини*. 2015;(1):11-3.
21. Давыдов МИ, Ганцев ШХ. Онкология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 920с.
22. Демакова НА, Алтухова ОБ, Пахомов СП, и др. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. *Науч. ведомости*. 2014;(4 вып. 25):177-82.
23. Дзасохов АС. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. *Фундам. исслед*. 2013;(9):512-18.
24. Думановская МР. Клиническое значение экспрессии молекулярно генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизация гормонотерапии [автореферат]. М.; 2015. 13с.
25. Думановская МР, Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, и др. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2015;(4):40-4.
26. Егоров ЕЕ. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья. *Клин. онкогематология*. 2010;3(2):184-97.
27. Запорожан ВН, Фетеску СА. Иммуноморфометрические особенности гиперпластических процессов эндометрия. *Репрод. эндокринология*. 2015;(21):15-8.
28. Захарова НБ, Дурнов ДА, Михайлов ВЮ, и др. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. *Фундам. исслед*. 2011;(11):215-20.
29. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, та ін. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. *Здоровье женщины*. 2012;(8):139-41.

30. Зелінський ОО, Шаповал МВ, Руденко ІВ, Чумак ЗВ, Шпак ІВ. Спосіб прогнозування віку настання менопаузи: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я №045-2014. Київ; 2014. 4 с. (Акушерство та гінекологія; вип. 12).
31. Інструментальні методи обстеження гінекологічних хворих. - Л.Б. Маркін, Т.В. Фартушок, О.О. Коритко. Львів: ЗУКЦ, 2017. – 392 с.
32. Інформаційні технології у медицині / В. І. Федів, В. Ф. Мислицький, К. Б. Тимочко та ін. — Чернівці : Прут, 2006. — 242 с
33. Ісаєва КЮ, Маркін ЛБ, Бойчук АВ, та інш. Доброякісні пухлини матки та яєчників у вагітних. -Львів, 2016. – 84с.
34. Казачкова ЭА, Казачков ЕЛ, Затворницкая АВ, и др. Гипоксическое повреждение и неоваскуляризация эндометрия при гиперплазии слизистой оболочки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2019;(3):232-5.
35. Капитанова ОВ, Чечнева МА Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2020;20(3):35-40.
36. Коваленко НА, Жданов ДД, Коваленко ТФ. Возможности и эффекты активации теломеразы. Молекуляр. биология. 2013;47(4):544-57.
37. Корнева ЮС, Украинец РВ, Доросевич АЕ. Прогностическое значение изменений микроциркуляторного русла и клеточного микроокружения при железистой гиперплазии эндометрия и раке эндометрия. Опухоли женской репрод. системы. 2019;15(1):67-72.
38. Корниенко СМ. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде: что влияет на рецидивы. Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. 2017;(2):39-47.
39. Корниенко СМ. Личностные детерминанты качества жизни женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия. Здоровье женщины. 2015;(6):151-6.
40. Корниенко СМ. Факторы риска рецидива гиперплазии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. Репрод. эндокринология. 2017;(34):28-31.

41. Косей НВ, Занько ОВ, Регеда СІ, та ін. Місце ендокринно-обмінних порушень у генезі розвитку патології ендометрія в жінок у клімактерії. Репрод. ендокринологія. 2019;(49):8-11.
42. Краевая ЕЕ, Налобин ДС, Глухов АИ, и др. Прогнозирование исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий путем определения длины теломер и активности теломеразы в клетках кумулюса и лимфоцитов крови. Акушерство и гинекология. 2017;(12):26-30.
43. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. Здоровье женщины. 2018;(7):129-33.
44. Кушлинский НЕ, Немцова МВ. Молекулярные механизмы опухолевого роста. Патогенез. 2014;12(1):4-14.
45. Леваков СА, Шешукова НА, Кедрова АГ, и др. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия в эндометриальной неоплазии. Опухоли женской репрод. системы. 2018;14(2):76-81.
46. Левина АА, Макешова АБ, Мамукова ЮИ, и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. Педиатрия. 2009;87(4):92-7.
47. Левченко ТВ, Радзішевська ЄБ. Статистичні методи обробки результатів медико-біологічних досліджень: методичні вказівки з дисципліни «Медична інформатика» для студентів 2 курсу медичних та стоматологічного факультетів / упоряд.: – Харків: ХНМУ, 2016. – 39 с.
48. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗВ, и др. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61.
49. Маркин ЛБ, Чечуга СБ. Аномальные маточные кровотечения - изменилась не только терминология, но и концептуальный подход к проблеме. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015; 3 (39): 104-17.

50. Метельская МА, Рогов ЮИ. Сравнительная морфологическая характеристика пролиферативного, диспластического эндометрия и аденокарцином как проблемное поле диагностики. *Вопр. орг. и информатизации здравоохранения*. 2012;(3):75-81.

51. Мінченко ДО, Губеня ОВ, Кубайчук КІ, та ін. Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії. *Studia Biologica*. 2013;7(1):159-76.

52. Нефедова НА, Давыдова СЮ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. *Соврем. проблемы науки и образования [Интернет]*. 2015[цитировано 2019 авг. 8];(3). Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17924>.

53. Новиков ВЕ, Пожилова ЕВ, Левченкова ОС. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике. *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии*. 2015;13(3):9-17.

54. Оразов МР. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Журн. для непрерыв. мед. образования врачей*. 2016;(3):46-58.

55. Осинский СП, Гуменюк ЛД, Осинский ДС. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора 1 $\alpha$  в ткани рака желудка человека и ее связь с некоторыми клиническими характеристиками заболевания. *Онкология*. 2006;8(1):33-7.

56. Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение и профилактика рецидивирования [автореферат]. Минск; 2015. 26. с.

57. Перельмутер ВМ. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. *Сибир. онкол. журн*. 2008;(5):5-10.

58. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. — 168 с.

59. Полякова ЄМ, Луценко НС, Гайдай НВ. Діагностика гіперплазії ендометрія у рутинній гінекологічній практиці. Запорозж. мед. журн. 2019;(1):95-9.
60. Потапов ВО, Медведєв МВ, Донська ЮВ. Проблема поєднаних гіперпроліферативних процесів матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2013;11(1);138-41.
61. Потапов ВО, Хасхачіх ДА, Кукіна ГО. Діференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:149-55.
62. Рубцов М, Муртазієв Е, Рубцова Н. Методика вибору статистичного критерію та його застосування до результатів педагогічного експерименту. Науковий вісник Мелітопольського державного педагогічного університету. 2018;2(21):164-72.
63. Садыгов ЮМ. Клинико-анамнестические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2018;(5):87-91.
64. Серебровская ТВ. Гипоксия-индуцибельный фактор: роль в патофизиологии дыхания. Укр. пульмонолог. журн. 2010;(3):77-81.
65. Сидоренко ЮС, Шурыгина ЭА, Шишкина ОГ, и др. Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;(1):83-7.
66. Солкин АА, Белявский НН, Кузнецов ВИ, и др. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии. Вестн. ВГМУ. 2012;11(1):6-14.
67. Спирина ЛВ, Юнусова НВ, Кондокова ИВ, и др. Протеолитическая регуляция экспрессии ростовых факторов и HIF-1 при раке эндометрия. Сибир. онкол. журн. 2012;(2):45-51.
68. Старушенко ГА. Статистична обробка даних в системі публічного управління: навч. посібн./ Дніпро: ГРАНІ.2018; 144с.

69. Табакман ЮЮ, Солопова АГ, Биштави АХ, и др. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;(10):5-10.
70. Татарчук ТФ, Захаренко НФ, Коваленко НВ. Особливості лікування клімактеричного синдрому у жінок з ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;3(29): 60-6.
71. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репрод. эндокринология*. 2015;(5):7-13.
72. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, та інші. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;2(42):179-83.
73. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ. Современный подход к лечению хронического эндометрита у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Доктор.Ру*. 2016;(7):15-20.
74. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;(2):18-24.
75. Фетеску СА. Проліферативний потенціал при гіперпластичних процесах ендометрію та методи його оцінки. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2015;3(2):342-6.
76. Хавинсон ВХ, Бондарев ИЭ, Битюгов АА, и др. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2004;137(5):573-6.
77. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — 3-е изд. — М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. — 512 с.
78. Цфасман АЗ. Мелатонин: нормативы при различных суточных режимах профессиональные аспекты в патологии. М.: МИИТ; 2015. 64с.
79. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції у жінок з гіперплазією ендометрія на тлі

запальних захворювань органів малого тазу. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. 2017;21(1 ч. 2):302-6.

80. Чердынцева НВ, Жордания КИ. Иммунологические параллели при беременности и злокачественных новообразованиях. Жіночий лікар. 2015;(1):30-5.

81. Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, Иванов ИА, Думановская МР. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018;(8):129-34.

82. Чернышова АЛ, Виллерт АБ, Коломиец ЛА, и др. Рак и пролиферативные процессы эндометрия. Гормонально-метаболические особенности. Сибир. онкол. журн. 2015;(2 Прил.):48-53.

83. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Бочкарева НВ, Крицкая НГ. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия. Сибир. онколог. журн. 2010;(1):79-84.

84. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, та ін. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.

85. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с.

86. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціація акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9.

87. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8.

88. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61.

89. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. Здоров'є жінщини. 2012;(1):185-7.



90. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, та ін. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. Одес. мед. журн. 2013;(5):68-74.

91. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2014;(1):57-63.

92. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, и др. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одес. мед. журн. 2014;(2):66-70.

93. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3.

94. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 century: fundamental science and technology. Материалы 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41.

95. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6.

96. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. Воен. медицина. Беларусь. 2015;(1):61-3.

97. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. Вісн. морфології. 2015;(2):547-52.

98. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал Н.В. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9.

99. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Зелінський ОО, та ін. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії. Здоровье женщины. 2015;(9):78-81.

100. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, и др. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. Воен. медицина. Беларусь. 2017;(1):107-10.

101. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, и др. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2017;7(2):170-5.

102. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломеразы в клітинах ендометрія. Одес. мед. журн. 2017;(2):31-5.

103. Чумак ЗВ. Частота выявления гиперпластических процессов эндометрия и циркадный ритм. Вісн. морської медицини. 2017;3:67-70.

104. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71.

105. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с. (Отримано рішення про державну реєстрацію винаходу).

106. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного

стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с. (Отримано рішення про державну реєстрацію винаходу).

107. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с.

108. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с.

109. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3.

110. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70.

111. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208.

112. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Белорусь. Минск; 2018. с. 259-60.

113. Шахламова МН, Исаева ЭА, Панкратов ВВ. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(4):76-84.

114. Шушляпин ОИ. Система «теломеры-теломераза»: теория старения и пути к его замедлению – нутрицевтики. *Новости медицины и фармации*. 2013;(6):14-5.

115. Щербина НА, Весич ТЛ, Щербина ИН, и др. Состояние рецепторов эндометрия при гиперпластических процессах у женщин в перименопаузе. *Міжнар. мед. журн*. 2017;(2):37-40.

116. Abdelzaher WY, Bahaa HA, Toni NDM, et al. Mechanisms underlying the protective effect of montelukast in prevention of endometrial hyperplasia in female rats. *Int Immunopharmacol*. 2018 Sep;62:326-33. doi: 10.1016/j.intimp.2018.07.008.

117. Abike F, Tapisiz OL, Zergeroglu S, et al. PCNA and Ki67 in endometrial hyperplasia's and evaluation of the potential of malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011; 32(1):77-80.

118. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. In women with non-atypical endometrial hyperplasia, progestin given through the uterus produces a treatment response more than oral progestin. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:469-78.

119. Acosta-Torres S, Murdock T, Matsuno R, et al. The addition of metformin to progestin therapy in the fertility-sparing treatment of women with atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia or endometrial cancer: Little impact on response and low live-birth rates. *Gynecol Oncol*. 2020 May;157(2):348-56. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.02.008.

120. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness  $\geq 11$  mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018 Nov;46(9):565-70. doi: 10.1002/jcu.22631.

121. Alison Maclean, Areege Kamal, Meera Adishesh, et al. Human Uterine Biopsy: Research Value and Common Pitfalls. *Int J Reprod Med*. 2020 Apr 28;2020:9275360. doi: 10.1155/2020/9275360.

122. Allameh T, Danesh-Pour S, Afshar Moghadam N, et al. Diagnostic Value of Cytology in Detecting Endometrial Hyperplasia and Endometrial and Ovarian Cancers

in Patients Undergoing Hysterectomy or Salpingo-Oophorectomy. *Adv Biomed Res.* 2019 Mar 20;8:20. doi: 10.4103/abr.abr\_191\_18.

123. Alnafakh R, Adishesh M, Button L, et al. Telomerase and Telomeres in Endometrial Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:344-59.

124. Amalinei C, Cianga C, Balan R, et al. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium. *Ann Anat.* 2011;193(1):43-5.

125. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1006-26.

126. Apostolou G, Apostolou N, Nikolaidou C, et al. Cytodiagnosis of endometrial carcinoma and hyperplasia on imprint smears with additional immunocytochemistry using Ki-67 and p53 biomarkers. *Cytopathology.* 2014 Apr;25(2):86-94. doi: 10.1111/cyt.12095.

127. Apostolou G, Apostolou N, Moulos P, et al. Endometrial cytopathology. An image analysis approach using the Ki-67 biomarker. *Cytopathology.* 2017 Oct;28(5):385-90. doi: 10.1111/cyt.12435.

128. Areege Kamal, Nicola Tempest, Christina Parkes. et al. Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016;25(2):129-48.

129. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol.* 2020;5(55):48-2.

130. Artyomenko V, Kozhukhar A, Shapoval N, Chumak Z, Mnih L, Nastradina N. The basic laparoscopic skills long-term survival: new prediction scale. In: ICERI2019 Proceedings. 12th annual International Conference of Education, Research and Innovation; 2019 Nov 11-13; Seville, Spain. Seville; 2019. p. 3047-56.

131. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on

Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.

132. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.

133. Arushanian EB. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011 May;5(2):109-23.

134. Ashraf Ishak Fawzy Tawaros, Mohamed Khalafalla. Expression of programmed death-ligand 1 and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  proteins in endometrial carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(12):1063-9.

135. Assaf MI, Abd El-Aal W, Mohamed SS, et al. Role of Morphometry and Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Differentiating between Atypical Endometrial Hyperplasia and Low Grade Endometrial Adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(8): 2291-7.

136. Attarchi M, Darkhi H, Khodarahmian M, et al. Characteristics of menstrual cycle in shift workers. *Glob J Health Sci.* 2013;5:163-72.

137. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Dec. 01;41(12):1789-800.

138. Bacanakgil BH, Kaban I, Unal F, et al. Predictive Value of Hematological Inflammatory Markers in Endometrial Neoplasia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Jun 25;19(6):1529-32. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1529.

139. Baek JS, Lee WH, Kang WD, et al. Fertility-preserving treatment in complex atypical hyperplasia and early endometrial cancer in young women with oral progestin: Is it effective? *Obstet Gynecol Sci.* 2016 Jan;59(1):24-31. doi: 10.5468/ogs.2016.59.1.24.

140. Bai J, Dong L, Song Z, et al. The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radic Res.* 2013;47:635-42.
141. Bakir B, Sanli S, Bakir VL, et al. Role of diffusion weighted MRI in the differential diagnosis of endometrial cancer, polyp, hyperplasia, and physiological thickening. *Clin Imaging.* 2017 Jan-Feb;41:86-94. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.10.016.
142. Bednarek M, Constantinou M, Kqprzyfiskil L, et al. Evolution of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol. Pol.* 2014 Nov;85(11):828-32.
143. Begum J, Samal R. A Clinicopathological Evaluation of Postmenopausal Bleeding and Its Correlation with Risk Factors for Developing Endometrial Hyperplasia and Cancer: A Hospital-Based Prospective Study. *J Midlife Health.* 2019 Oct-Dec;10(4):179-83. doi: 10.4103/jmh.JMH\_136\_18.
144. Benati M, Montagnana M, Danese E. Aberrant Telomere Length in Circulating Cell-Free DNA as Possible Blood Biomarker with High Diagnostic Performance in Endometrial Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2020;(26):2281-9.
145. Ben-Shoshan J, Arnon Afek, Maysel-Auslender S, et al. HIF-1 $\alpha$  Overexpression and Experimental Murine Atherosclerosis. *Arterioscler Tromb Vasc.* 2009 May:1-6.
146. Benyuk V, Goncharenko V, Zabudskyi O. Features of the post-operating period after the endometrial ablation in post-menopausal aged women with hyperplastic processes of endometrium. *Здоровье женщины.* 2019;(6):60-3.
147. Berg A, Fasmer KE, Mauland KK. Tissue and imaging biomarkers for hypoxia predict poor outcome in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2016; 7:69844-56. doi: 10.18632/oncotarget.12004.
148. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:717-23.
149. Boczek-Leszczyk E, Juszczak M. The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski.* 2007;23:128-30.

150. Boggess JF, Chunxiao Zhou, Bae-Jump VL, et al. Estrogen-receptor-dependent regulation of telomerase activity in human endometrial cancer cell lines. *Gynecol Oncol.* 2014;103(2):417-24.
151. Bourdel N, Chauvet P, Tognazza E, et al. Sampling in atypical endometrial hyperplasia: which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23:692-701.
152. Boyraz G, Başaran D, Salman MC, et al. Does Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia Necessitate Intraoperative Frozen Section Consultation? *Balkan Med J.* 2016 Nov;33(6):657-61. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.151232.
153. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ, et al. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016;93(6):468-74.
154. Canpolat T, Ersöz C, Uğuz A, et al. GLUT-1 Expression in Proliferative Endometrium, Endometrial Hyperplasia, Endometrial Adenocarcinoma and the Relationship Between GLUT-1 Expression and Prognostic Parameters in Endometrial Adenocarcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(3):141-7.
155. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer.* 2013;109:83-91.
156. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159:267-72.
157. Carole Peyssonnaud, Boutin AT, Zinkernagel AS, et al. Critical Role of Hif-1 $\alpha$  in Keratinocyte Defense against Bacterial Infection. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1964-8.
158. Ceylan Y, Akpınar G, Doger E, et al. Proteomic analysis in endometrial cancer and endometrial hyperplasia tissues by 2D-DIGE technique. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Feb;49(2):101652. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.101652.



159. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):8-32.

160. Chang FW, Hsu RJ, Liu SH. Characteristics of patients with endometrial hyperplasia under different air quality index conditions. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;58(2):282-7. doi: 10.1016/j.tjog.2019.01.021.

161. Chapel DB, Patil SA, Plagov A, et al. Quantitative next-generation sequencing-based analysis indicates progressive accumulation of microsatellite instability between atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia and paired endometrioid endometrial carcinoma. *Mod Pathol*. 2019 Oct;32(10):1508-20. doi: 10.1038/s41379-019-0298-5.

162. Charalampakis V, Tahrani AA, Ahmed Helmy A, et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;207:220-6.

163. Cheol Keun Park, Gun Yoon, Yoon Ah Cho, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characterization of papillary proliferation of the endometrium: A single institutional experience. *Oncotarget*. 2016 Jun 28;7(26):39197-206.

164. Chen M, Jin Y, Li Y, et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Jan;132(1):34-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.046.

165. Chen X, Liu J, He B, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model. *Hum Reprod*. 2015 Sep;30(9):2160-70.

166. Chiara Di Tucci, Carmela Capone, Giulia Galati, et al. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *J Gynecol Oncol*. 2019 May; 30(3): e46. doi:10.3802/jgo.2019.30.e46.

167. Chiavarina B, Whitaker-Menezes D, Migneco G, et al. HIF-1 alpha functions as a tumor promoter in cancer associated fibroblasts, and as a tumor suppressor in breast cancer cells. *Cell Cycle*. 2010 Sep1;9(17):3534-51.

168. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):449-59.
169. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(5):235-43.
170. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>
171. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, et al. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і гінекології*. 2020;(1):108-13.
172. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):81-9. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>
173. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>
174. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: *FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy*; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.
175. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A98.
176. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A106.

177. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H, et al. Metformin for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 27;10(10):CD012214. doi:10.1002/2F14651858.CD012214.pub2.

178. Constantine GD, Graham S, Lapane K, et al. Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review. *Menopause.* 2019 Jul;26(7):800-7. doi: 10.1097/GME.0000000000001315.

179. Cos S, Alvarez-Garcia V, Gonzalez A, et al. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer. *Oncol Lett.* 2014 Aug;8(2):487-92.

180. Dalia Rifaat Al-Sharaky, Asmaa Gaber Abdou, Moshira Mohammed Abdel Wahed, et al. HIF-1 $\alpha$  and GLUT-1 Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia, Type I and II Endometrial Carcinoma: A Potential Role in Pathogenesis. *J Clin Diagn Res.* 2016 May;10(5):EC20-7. doi: 10.7860/JCDR/2016/19576.7805.

181. Danescu A, Gonzalez SH, Di Cristofano A, et al. Three-Dimensional Nuclear Telomere Architecture Changes During Endometrial Carcinoma Development. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52(8):716-32.

182. Danková Z, Braný D, Dvorská D, et al. Methylation status of KLF4 and HS3ST2 genes as predictors of endometrial cancer and hyperplastic endometrial lesions. *Int J Mol Med.* 2018 Dec;42(6):3318-28. doi: 10.3892/ijmm.2018.3872.

183. Daud S, Jalil SS, Griffin M, Ewies AA. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;159(1):172-5.

184. De Silva PM, Gallos ID. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG.* 2019 Jun;126(7):944. doi: 10.1111/1471-0528.15671.

185. Deane JA, Ong YR, Cain JE, et al. The mouse endometrium contains epithelial, endothelial and leucocyte populations expressing the stem cell marker telomerase reverse transcriptase. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(4):272-84.

186. Demir Karakilic I, Karabacak O, Karabacak N, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Combined with Depot Medroxyprogesterone Acetate in

the Management of Endometrial Hyperplasia A Prospective Randomized Clinical Study. *J Reprod Med*. 2016 Aug;61(7-8):361-7.

187. Differential Roles of Telomere Attrition in Type I and II Endometrial Carcinogenesis/ Esra A.Akbay, Cristina M. Contreras, Samanthi A. Perera// *The American Journal of Pathology*.- Vol.173., №2.-2008.- P.536-544.

188. Dobrokhotova YE, Lapina IA, Ozolinya LA, et al. Genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism among patients with endometrial hyperplasia. *Clin Res Trials*. 2017;3(3). doi: 10.15761/CRT.1000174.

189. Doddamani UG, Doddamani GB, Geetanjali Katageri. Clinicopathological Correlation of Endometrium in Abnormal Uterine Bleeding. *Sch J App Med Sci*. 2014; 2(1A):46-9.

190. Doherty MT, Sanni OB, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 4];15(4). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232231>.

191. Dominika Majchrzak-Baczmańska, Andrzej Malinowski. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginekol Pol*. 2016;87(8):598-604.

192. Dongmei Zhao, Qinglan Qu, Huanguan Dai, et. al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  on endometrial receptivity of women with polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep*. 2017 Oct:414-21.

193. Dziobek K, Oplawski M, Grabarek BO. Changes in the Expression Profile of VEGF-A, VEGF-B, VEGFR-1, VEGFR-2 in Different Grades of Endometrial Cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019 July;20(11):955-63.

194. Eden J. The endometrial and breast safety of menopausal hormone therapy containing micronised progesterone: A short review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Feb;57(1):12-5. doi: 10.1111/ajo.12583.

195. El Agwany AS. Sonographic Criteria for Uterine Curettage: Suspecting Endometrial Neoplasia. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Dec;10(4):679-84. doi: 10.1007/s13193-019-00976-9.

196. El-Sharkawy SL, Abbas NF, El-Henawy AM, et al. Morphometric and DNA Image Analysis of Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017 Jan;25(1):32-8. doi: 10.1097/PAI.0000000000000259.
197. Elfayomy AK, Almasry SM, Attia GM, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells. *Rom J Morphol Embriol*. 2015;56(2):725-34.
198. Elsokkary M, Shafik A, Nader S. The Role of Endometrial Volume in the Prediction of Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol Int J*. 2016;4(6):00136. doi: 10.15406/ogij.2016.04.00136.
199. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):563-70.
200. Erdem B, Aşıcıoğlu O, Seyhan NA, et al. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? *Int J Surg*. 2018 May;53:350-3. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.019.
201. Fadiloglu E, Tapisiz OL, Unsal M, et al. Non-Ionizing Radiation Created by Mobile Phone Progresses Endometrial Hyperplasia: An Experimental Rat Study. *Arch Med Res*. 2019 Feb;50(2):36-43. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.05.010.
202. Fardousi F, Sultana SS, Kaizer N, et al. Histopathological Pattern of Endometrial Hyperplasia in Peri- and Postmenopausal Women. *J Histopathol Cytopathology*. 2018;1(2):30-40.
203. Fardousi F, Sultana SS, Kaizer N. Study of ER, PR and Ki-67 Expression in Different Histopathological Pattern of Endometrial Hyperplasia. *Bangladesh Academy of Pathology*. 2018;2(2):74-84.
204. Fernandez-Montoli ME, Sabadell J, Martinez-Garcia JM. Fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug; 2018(8):CD013111.
205. Fernando S, Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? *J Ovarian Res*. 2014 Okt;21(7):98. doi: 10.1186/s13048-014-0098-y.

206. Flannery CA, Saleh FL, Choe GH, et al. Differential Expression of IR-A, IR-B and IGF-1R in Endometrial Physiology and Distinct Signature in Adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2883-91.
207. Fong W, Liu, Cripe J, Tewari KS. Anti-Angiogenesis Therapy in Gynecologic Malignancies. *Oncology.* 2015;29(5):350-60.
208. Fyallah EA, Hemida RA, Anwar KI, et al. Preoperative evaluation of P53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 endometrial carcinoma and their correlation with surgico-pathological data and prognosis of patients. *Open J Obstet Gynecol.* 2011;(1):55-63.
209. Galano A, Tan D, Reiter R. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res.* 2013;54:245-57.
210. Gałczyński K, Nowakowski Ł, Rechberger T, et al. Should we be more aware of endometrial cancer in adolescents? *Dev Period Med.* 2016;20(3):169-73.
211. Gallos ID. Risk of relapse of endometrial hyperplasia is high and long-term treatment and follow up are recommended. *BJOG.* 2016 Aug;123(9):1520. doi: 10.1111/1471-0528.13966.
212. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016;22(3):137-63. Greene MW. Circadian rhythms and tumor growth. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr;132(2):765-71.
213. Gawron I, Łoboda M, Babczyk D, et al. Endometrial cancer and hyperplasia rate in women before menopause with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial sampling. *Przegl Lek.* 2017;74(4):139-43. PMID: 29696944.
214. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, et al. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Nov;38(8):1146-9. doi: 10.1080/01443615.2018.1458081.
215. Ghoubara A, Price MJ, Fahmy MSE, et al. Prevalence of hyperplasia and cancer in endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health.* 2019 Jun;25(2):86-94. doi: 10.1177/2053369119833583.

216. Ghoubara A, Sundar S, Ewies AAA. Endometrial pathology in recurrent postmenopausal bleeding: observational study of 385 women. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):391-6. doi: 10.1080/13697137.2018.1461825.

217. Giampaolino P, Di Spiezio Sardo A, Mollo A. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 May-Jun;26(4):648-56. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.001.

218. Giancarlo Garuti, Stefano Angioni, Liliana Mereu, et al. Hysteroscopic view with targeted biopsy in the assessment of endometrial carcinoma. What is the rate of underestimated diagnosis? The results of a multicenter Italian trial. *Gynecol Surg*. 2020;17. <https://doi.org/10.1186/s10397-020-01077-0>.

219. Giannella L, Cerami LB, Setti T, et al. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019 Mar 18;2019:8598152. doi: 10.1155/2019/8598152.

220. Gibson WJ, Hoivik EA, Halle MN, et al. The genomic landscape and evolution of endometrial carcinoma progression and abdominopelvic metastasis. *Nat Genet*. 2016 Aug;48(8):848-55. doi: 10.1038/ng.3602.

221. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*. 2017 Oct;20(5):414-20. doi: 10.1080/13697137.2017.1358921.

222. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):321-25. doi: 10.1080/13697137.2018.1446932.

223. Gorban NE. Поліп і гіперплазія ендометрія – етіопатогенетичні аспекти раціонального підходу до проблеми. *Вісник наукових досліджень*. 2017;(4):67-72. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.4.8246>

224. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, et al. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. *Вісник наукових досліджень*. 2019;(2):47-52.

225. Granese R, Bitto A, Polito F, et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia. *Botanics: Targets and Therapy*. 2015;5:27-32.
226. Grund S, Grümmer R. Direct Cell–Cell Interactions in the Endometrium and in Endometrial Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8): 2227-36.
227. Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):277-88. doi: 10.1002/ijgo.12882.
228. Gultekin IB, Imamoglu GI, Turgal M, et al. Elastasonographic evaluation of patients with a sonographic finding of thickened endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:105-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.017.
229. Gunter Gruber, Greiner RH, Hlushchuk R, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in high-risk breast cancer: an independent prognostic parameter? *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):191-8.
230. Haggerty AF, Huepenbecker S, Sarwer DB, et al. The use of novel technology-based weight loss interventions for obese women with endometrial hyperplasia and cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb;140(2):239-44. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.033.
231. Hapangama DK, Areej Kamal, Gabriele Saretzki. Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology. *Hum Reprod Update [Internet]*. 2016 [cited 2019 Feb 11];23(2). Available from: <https://doi.org/10.1093/mupd/dmw044>.
232. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*. 2016 Jan;12(1):3-13. doi: 10.2217/whe.15.81.
233. Harris L, Giatromanolaki A, Gatter KG, et al. Association of hypoxia-inducible factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  with activated angiogenic pathways and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Cancer*. 2002;61:5215-22.
234. Harrison RF, He W, Fu S, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical



hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;221(5):474.e1-1. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.029.

235. Hassan WA, Ibrahim R. Expression of CD117, CD34, and VEGF proteins in progression from endometrial hyperplasia to endometrioid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020 Aug 1;13(8):2115-22.

236. He Y, Wang Y, Zhou R, et al. Oncologic and obstetrical outcomes after fertility-preserving retreatment in patients with recurrent atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Dec;30(12):1902-07. doi: 10.1136/ijgc-2020-001570.

237. Hefler-Frischmuth K, Hirtl-Goergl E, Unterrichter V, et al. One-stop clinical assessment of risk for endometrial hyperplasia (OSCAR-Endo): a fast-track protocol for evaluating endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Apr;295(4):959-64. doi: 10.1007/s00404-017-4326-8.

238. Hetta WM, Samy A, Romeih M, et al. Role of transvaginal ultrasound in detection of endometrial changes in breast cancer patients under hormonal therapy. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2019;50(18):1561-72.

239. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2008;23(5):1011-27.

240. Hilal Erinanc, Erzat Toprak. Increased expression of nestin and VEGF in endometrial polyps: an immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9(7):7458-63.

241. Hsiao-Chen Chiu, Chia-Jung Li, Giou-Teng Yiang, et al. Epithelial to Mesenchymal Transition and Cell Biology of Molecular Regulation in Endometrial Carcinogenesis. *J Clin Med.* 2019;8:17-21.

242. Hui Guo, Weimin Kong, Lu Zhang, et al. Reversal of obesity-driven aggressiveness of endometrial cancer by metformin. *Am J Cancer Res.* 2019;9(10):2170-93.

243. Hui Zhang, Lei Yan, Yun Bai, et al. Dual-specificity phosphatase 6 predicts the sensitivity of progestin therapy for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;136:549-53.

244. Hutt S, Tailor A, Ellis P, et al. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019 Mar;58(3):342-52.
245. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G, et al. A New Hysteroscopic Risk Scoring System for Diagnosing Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Jul-Aug;23(5):712-8. doi: 10.1016/j.jmig.2016.02.017.
246. Ifeyinwa Mary Asuzu, Olajirinde Olaniyi Olaofe. Histological Pattern of Endometrial Biopsies in Women with Abnormal Uterine Bleeding in a Hospital in North Central Nigeria. *Int J Reprod Med.* 2018 Nov 1;2018:2765927. doi: 10.1155/2018/2765927.
247. Iglesias DA, Zhang Q, Celestino J, et al. Lean Body Weight and Metformin Are Insufficient to Prevent Endometrial Hyperplasia in Mice Harboring Inactivating Mutations in PTEN. *Oncology.* 2017;92(2):109-14. doi: 10.1159/000450615.
248. Ilan Bruchim, Rive Sarfstein, Haim Werner. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches. *Front Endocrinol.* 2014;5:76. doi:10.3389/fendo.2014.00076.
249. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, et al. Assessment of endometrial sampling and histopathological results: analysis of 4,247 cases. *Eurasian J Med.* 2017; 49(1):44-7.
250. Inda PD, Lopez VB, Garriga AN, et al. Morphometric resource for the diagnosis of complex endometrial hyperplasia, and endometrial adenocarcinoma. *Revista Medica Electronica.* 2018;40(3):671-9.
251. Ip PP. Benign endometrial proliferations mimicking malignancies: a review of problematic entities in small biopsy specimens. *Virchows Arch.* 2018 Jun;472(6):907-17. doi: 10.1007/s00428-018-2314-4.
252. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Mar;222:171-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026.

253. Jadoul P, Donnez J. Консервативное лечение может быть предпочтительным для молодых женщин с атипической гиперплазией эндометрия или аденокарциномой. *Fertility and Sterility*. 2003;80(6):1315-22.

254. Jiming Chen, Ruxia Shil, Jie Wu. Management Strategy Change of Endometrial Hyperplasia. *WJGWH*. 2018;45:2641-47.

255. Jung Mi Byun, Dae Hoon Jeong, Young Nam Kim, et al. Endometrial cancer arising from atypical complex hyperplasia: The significance in an endometrial biopsy and a diagnostic challenge. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Nov; 58(6):468-74.

256. Karin de Punder, Heim C, Wadhwa PD, et al. Stress and immunosenescence: the role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Mar;101:87-100.

257. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, et al. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb;39(2):176-83. doi: 10.1080/01443615.2018.1469606.

258. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2016 May;59(3):192-200. doi: 10.5468/ogs.2016.59.3.192.

259. Kiraz A, Açmaz G, Uysal G, et al. Micronucleus testing as a cancer detector: endometrial hyperplasia to carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 May;293(5):1065-71. doi: 10.1007/s00404-015-3867-y.

260. Kisielowski F, Gajewska ME, Marczewska MJ, et al. Comparison of endometrial biopsy and postoperative hysterectomy specimen findings in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ginekol Pol*. 2016;87(7):488-92. doi: 10.5603/GP.2016.0031.

261. Korneva YuS, Ukrainetes RV, Dorosevich AE. Prognostic value of microcirculatory changes and alterations in the cellular microenvironment in patients with glandular hyperplasia of the endometrium and endometrial cancer (literature review). *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(1):67-72.

262. Kouji Banno, Megumi Yanokura, Miho Iida. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: Involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Aug; 40(8):1957-67.

263. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016 Oct;65(10):785-94. doi: 10.1007/s00011-016-0960-z.

264. Kurdoglu M, Kucukaydin Z, Kurdoglu Z, et al. Expression of Laminin Receptor 1 in Normal, Hyperplastic, and Malignant Endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Jul;38(4):326-34. doi: 10.1097/PGP.0000000000000535.

265. Laas E, Ballester M, Cortez A, et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol.* 2014 Dec;12:1-4.

266. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, et al. Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J Pathol.* 2019 Oct;249(2):173-81. doi: 10.1002/path.5314.

267. Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas.* 2009;63(1):39-44. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005.

268. Lale Dogan, Eren Cimen, Sevil Oskay, et al. Meme Kanseri Hucre Dizilerinde HIF-1 alfa Ekspresyonum PI3K. *Turk Biyokimya Dergisi.* 2012;37(3):264-71.

269. Lara AC, Cândido EB, Vidigal PV, et al. Effect of letrozole in carcinogen-plus-estrogen-induced endometrial hyperplasia in mice. *Acta Cir Bras.* 2016;31(4):286-93.

270. Lee YJ, Lee JH, Moon JH, et al. Overcoming hypoxic-resistance of tumor cells to TRAIL-induced apoptosis through melatonin. *Int J Mol Sci.* 2014 Jul 4;15(7):11941-56. doi: 10.3390/ijms150711941.

271. Lee TY, Martinez-Outschoorn UE, Schilder RJ, et al. Metformin as a Therapeutic Target in Endometrial Cancers. *Front. Oncology.* 2018 Aug 28;8:341. doi: 10.3389/fonc.2018.00341.

272. Lee N, Lee KB, Kim K, et al. Risk of occult atypical hyperplasia or cancer in women with nonatypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Sep 17. doi: 10.1111/jog.14474.
273. Lehner R, Enomoto T, James A, et al. Quantitative Analysis of Telomerase hTERT mRNA and Telomerase Activity in Endometrioid Adenocarcinoma and in Normal Endometrium. *Gynecologic Oncology.* 2002;84:120-5.
274. Levakov SA, Blinova EV, Lukianova IS, et al. The Impact of Endometrial Hyperplasia without Atypia on in Vitro Fertilization Outcome. *J Gynecol Oncol.* 2019;2(3):1019.
275. Luo L, Luo B, Zheng Y, et al. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 4;12(12):CD009458. doi: 10.1002/14651858.CD009458.pub3.
276. Lv Q, Yang B, Ning C, et al. Hypoxia is involved in the reduction of HtrA3 in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Sep 18;503(4):2918-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.070.
277. Mafra FA, Christofolini DM, Cavalcanti V, et al. Aberrant Telomerase Expression in the Endometrium of Infertile Women with Deep Endometriosis. *Arch Med Res.* 2014;45:31-5.
278. Maha E Salama, Ahmed N Eesa, Ahmed A Soliman. Value of H-TERT and CD10 in differentiating endometrial carcinoma from atypical endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study. *Kasr Al Ainy Med J.* 2017;23(2):73-9.
279. Matsuo K, Ramzan AA, Gualtieri MR, et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):261-7.
280. Mallinger W, Quick CM. Benign and Premalignant Lesions of the Endometrium. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):315-28. doi: 10.1016/j.path.2019.01.003.
281. Maria Lee, Jinlan Piao, Myung Jae Jeon. Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Risk Factors Associated with

Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.* 2020 Apr;61(4):317-22.

282. Marichereda VG, Bykova NA, Bubnov VV, et al. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium. *Exp Oncol.* 2018 Jun;40(2):109-13.

283. Martínez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017;(3):875-87.

284. Marwa A El Kholy, Eman A El Kholy. Endometrial hyperplasia versus carcinoma: does phosphatase and tensin homolog immunohistochemical expression differentiate between them. *EA-Sci J Al-Azhar Med Fac Girls.* 2018;2(3):150-5.

285. Matsuzaki T, Iwasa T, Kawakita T, et al. Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Med Biol.* 2018 Jun 1;17(3):325-8. doi: 10.1002/rmb2.12209.

286. Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, et al. Hypoxia and hypoxia inducible factors-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nat Commun.* 2018; 9(1):295. doi: 10.1038/s41467-017-02375-6.

287. Mayo J, Sainz R, Antoli I, Herrera F, Martin V, Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Moll Life Sci.* 2002;59:1706-13.

288. Mazurek U, Witek A, Paul M. Expression of telomerase genes as potential marker of neoplastic changes. *Folia Histochem Cytobiol.* 2019;56:4465-79.

289. Meireles CG, Pereira SA, Valadares LP, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017 Oct;147(1):167-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.07.120.

290. Merritt MA, Strickler HD, Einstein MH. Insulin/IGF and sex hormone axes in human endometrium and associations with endometrial cancer risk factors. *Cancer Causes Control.* 2016;27:737-48.

291. Metin MR, Aydın H, Ünal Ö, et al. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic

elastography. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Apr;97(4):425-31. doi: 10.1016/j.diii.2015.11.007.

292. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research (Wiley Series in Probability and Statistics — Applied Probability and Statistics Section)* / A. J. Sutton, K. R. Abrams, D. R. Jones et al. — 1 ed. — Wiley, 2000. — 346 p.

293. Miller CM, Salgia MM, Lee NK, et.al. Statin use significantly improves overall survival in high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncology*. 2015;137:1376-44.

294. Min KJ, Kim HS, Park EJ, Kwon TK. Melatonin enhances thapsigargin-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated upregulation of CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein in human renal cancer cells. *J Pineal res*. 2012 Aug; 53(1):91-8.

295. Mirakhor Samani S, Ezazi Bojnordi T, Zarghampour M, et al. Expression of p53, Bcl-2 and Bax in endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia and normal endometrium: a histopathological study. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;38(7):999-1004.

296. Mitsuhashi A, Habu Y, Kobayashi T, et al. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2019 Nov;30(6):e90. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e90.

297. Mitsuhashi A, Sato Y, Kiyokawa T, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:262-6. doi:10.1093/annonc/mdv.

298. Mitsuhashi A, Uehara T, Hanawa S, et al. Prospective evaluation of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1495-501. doi: 10.1007/s00520-016-3554-y.

299. Mir Alikhan, Gwin K. Physiologic and exogenous hormone effects on the endometrium: important aspects for the surgical pathologist. *Gynaecol Pathol.* 2017 July 01;23(7):285-91.

300. Missaoui N, Boukhari N, Limam S, et al. Utility of the immunohistochemical analysis of DNA mismatch-repair proteins in endometrial hyperplasia. *Acta Histochem.* 2020 Apr;122(3):151505. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151505.

301. Mitsuhashi A, Shozu M. New therapeutic approaches for the fertility-sparing treatment of endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Feb;46(2):215-22. doi: 10.1111/jog.14155. PMID: 32017321.

302. Miyauchi F, Nanjo K, Otsuka K. Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. *Sangyo Igaku.* 1992; 34:545-50.

303. Mohammed El-Sokkary, Shafik A, Nader S. The Role of Endometrial Volume in the Prediction of Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol Int J.* 2016; 4(6):00136. doi:10.15406/ogij.2016.04.00136.

304. Monist M, Lewkowicz D, Jozwik M, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia Arising in a Cesarean Section Scar: A Mechanism of Malignant Transformation. *Case Rep Oncol.* 2019;12:317-21.

305. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):60-4.

306. Munakata S, Sasaki S, Takase M, et al. Practical usefulness of atypical endometrial cell categories within the new classification of endometrial cytology when applied to conventional smears. *Cytopathology.* 2017 Apr;28(2):131-9. doi: 10.1111/cyt.12401.

307. Mourtzikou A, Kosmas K, Marouga A, et al. The use of an immunocytochemical double-labeling staining can display the distribution of Bcl-2/Ki67 cells in endometrial adenocarcinomas as well as in normal endometrium. *Clin Lab.* 2012;58(1-2):133-42.



308. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril*. 2003; 80:1012-16.

309. Nan Mu, Tingting Xu, Mingxiao Gao, et al. Therapeutic effect of metformin in the treatment of endometrial cancer (Review). *Oncol Lett*. 2020;20(5):458-63.

310. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 2018 Jul 30;19(1):135. doi: 10.1186/s12875-018-0817-3.

311. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, et al. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J of Surg Oncol*. 2020;18(1):34. doi: 10.1186/s12957-020-1811-5.

312. Nelson AL, Vasquez L, Tabatabai R, et al. The yield of endometrial aspiration in women with various risk factors and bleeding abnormalities. *Contracept Reprod Med*. 2016 Jun 8;1:9. doi: 10.1186/s40834-016-0020-7.

313. Nicoletta Colombo, Carien Creutzberg, Frederic Amant, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.

314. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, et al. Converging endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2018 Jul;150(1):92-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.04.566.

315. Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbash EF, et al. Depo-Provera Versus Norethisterone Acetate in Management of Endometrial Hyperplasia Without Atypia. *Reprod Sci*. 2016 Apr;23(4):448-54. doi: 10.1177/1933719115623643.

316. Ørbo A, Arnes M, Lyså LM, et al. HE4 is a novel tissue marker for therapy response and progestin resistance in medium- and low-risk endometrial hyperplasia. *Br J Cancer*. 2016 Sep 6;115(6):725-30. doi: 10.1038/bjc.2016.247.

317. Opric D, Suskic A, Suskic SH, et al. Value of p53 and estrogen receptors immunohistochemical staining in endometrial carcinoma. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019 Dec;8(12):4885-90.

318. Ozelci R, Dilbaz B, Akpınar F, et al. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(4):273-27.

319. Pandey J, Yonder S. Premalignant Lesions Of The Endometrium [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2020 Sept 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562215/>

320. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, et al. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia With the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):109-16.

321. Papry A, Hossain F, Ashrafunnessa, et al. Adenocarcinoma Admixed with Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix- A Case Report. *Bangladesh Academy of Pathology.* 2019;3(1):58-62.

322. Park YR, Lee SW, Kim Y, et al. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 Nov;62(6):445-53. doi: 10.5468/ogs.2019.62.6.445.

323. Parsons LHP, Pedersen R, Richardson DL, et al. The prevalence of occult endometrial cancer in women undergoing hysterectomy for benign indications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Apr;223:108-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.017.

324. Pattarawadee Sattanakho, Pilaiwan Kleebkaow, Ussanee Sangkomkumhang, et al. Rate of Significant Endometrial Pathology in Women at Low Risk for Endometrial Hyperplasia or Cancer Presenting with Abnormal Uterine Bleeding. *Pragmat Obs Res.* 2020;8:13-8.

325. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.* 2017 Feb;124(3):404-11. doi: 10.1111/1471-0528.14385.

326. Pejić S, Todorović A, Stojiljković V, et al. Antioxidant status and sex hormones in women with complex endometrial hyperplasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016 Sep 30;62(11):51-6.

327. Pivano A, Crochet P, Carcopino X, et al. Risk of coexisting endometrial carcinoma in case of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on total hysteroscopic resection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug;203:210-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.049.

328. Plaza-Parrochia F, Romero C, Valladares L, et al. Endometrium and steroids, a pathologic overview. *Steroids.* 2017 Oct;126:85-91. doi: 10.1016/j.steroids.2017.08.007.

329. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Katulski K, et al. Recurrent endometrial hyperplasia as a presentation of estrogen-secreting thecoma - case report and minireview of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):184-7. doi: 10.3109/09513590.2015.1113519.

330. Prescott J, McGrath M, Lee I-Min, et al. Telomere length and genetic analyses in population-based studies of endometrial cancer risk. *Cancer.* 2015 Sep15;116(18):4275-82.

331. Raffone A, Travaglino A, Mascolo M, et al. Predictive accuracy of hormone receptors in conservatively treated endometrial hyperplasia and early endometrioid carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jan;99(1):140. doi: 10.1111/aogs.13733.

332. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to conservative treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Nov;35(11):932-7. doi: 10.1080/09513590.2019.1624716.

333. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jul;26(3):1377-84. doi: 10.1007/s12253-019-00684-3.

334. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer. *APMIS.* 2019 Sep;127(9):597-606. doi: 10.1111/apm.12977.

335. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A

systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May;299(5):1233-42. doi: 10.1007/s00404-019-05103-1.

336. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. PTEN expression in endometrial hyperplasia and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1511-24. doi: 10.1007/s00404-019-05123-x.

337. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Aug;98(8):976-87. doi: 10.1111/aogs.13586.

338. Rahaba Mojakgomo, Zukile Mbita, Zodwa Dlamini. Linking the ceramide synthases (CerSs) 4 and 5 with apoptosis, endometrial end colon cancers. *Exp Mol Pathol*. 2015 Mar;13:123-31.

339. Raid Jastania, Tahani Nageeti. Is p53 Overexpression a Predictor of Worse Outcomes in Endometrioid Endometrial Carcinomas? *Int J Pathol Clin Res*. 2018;4(4):081. doi: 10.23937/2469-5807/1510081.

340. Ramezanali F, Khalili G, Arabipoor A, et al. Relationships between Serum Luteinizing Hormone Level, Endometrial Thickness and Body Mass Index in Polycystic Ovary Syndrome Patients with and without Endometrial Hyperplasia. *Int J Fertil Steril*. 2016 Apr-Jun;10(1):36-41. doi: 10.22074/ijfs.2016.4766.

341. Ray S, Jha A, Islam AA, et al. Study of Prognostic and Diagnostic Significance of P53 and PTEN Mutation in Proliferative Lesions of Endometrium. *Curr Med Res Opin*. 2020 Aug ;11:563-9.

342. Reijnen C, Küsters-Vandeveldde HVN, Abbink K, et al. Quantification of Leydig cells and stromal hyperplasia in the postmenopausal ovary of women with endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2019 Mar;85:119-27. doi: 10.1016/j.humpath.2018.10.022.

343. Reiter R, Tan D, Tamura H, et al. Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:83-9.

344. Rekhi B, Menon S, Maheshwari A. Complex papillary hyperplasia of the endometrium: an uncommon case report with cytopathological features and diagnostic implications. *Diagn Cytopathol.* 2015 Feb;43(2):163-8.

345. Reiter RJ, Coto-Montes A, Boga JA, et al. Melatonin: new application in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry. *Eksp Klin Farmakol.* 2011;74(9): 39-45.

346. Reusche N, Beineke A, Urhausen C, et al. Proliferative and apoptotic changes in the healthy canine endometrium and in cystic endometrial hyperplasia. *Theriogenology.* 2018 Jul 1;114:14-24. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.03.018.

347. Ritika Bhat, S Sudhamani, Prakash Roplekar. Histopathological study of endometrium in abnormal uterine bleeding in perimenopausal and postmenopausal women. *Journal of The Scientific Society.* 2019;46(3):95-8.

348. Rodriguez AM, Polychronopoulou E, Hsu E, et al. Factors associated with endometrial cancer and hyperplasia among middle-aged and older Hispanics. *Gynecol Oncol.* 2020 Nov 18;S0090-8258(20):34055-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.10.033.

349. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, et al. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Oct;32(5):546-9. doi: 10.1016/j.jpag.2019.06.004.

350. Rotenberg O, Fridman D, Doulaveris G, et al. Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr;55(4):546-51. doi: 10.1002/uog.20421.

351. Russo M, Broach J, Sheldon K, et al. Clonal evolution in paired endometrial intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2017 Sep;67:69-77. doi: 10.1016/j.humpath.2017.07.003.

352. Russo M, Newell JM, Budurlean L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020 Jun 15;126(12):2775-83. doi: 10.1002/cncr.32822.

353. Sadro CT. Imaging the Endometrium: A Pictorial Essay. *Can Assoc Radiol J.* 2016 Aug;67(3):254-62.

354. Sahin E, Eraslan Sahin M, Dolanbay M, et al. Induction of apoptosis by metformin and progesterone in estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats: involvement of the bcl-2 family proteins. *Gynecol Endocrinol*. 2018 May;34(5):433-6. doi: 10.1080/09513590.2017.1409708.

355. Sahoo SS, Lombard JM, Ius Y, et al. Adipose-Derived VEGF-mTOR Signaling Promotes Endometrial Hyperplasia and Cancer: Implications for Obese Women. *Mol Cancer Res*. 2018 Feb;16(2):309-21. doi: 10.1158/1541-7786

356. Salama A, Arafa M, Eman ElZahaf E, et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2019;53(3):164-72.

357. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar;23(2):232-54.

358. Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Reiter RJ. Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Jul;151(3):363-5.

359. Sak ME, Alanbay I, Rodriguez A, et al. The role of 15-lipoxygenase-1 expression and its potential role in the pathogenesis of endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinomas. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(1):36-40.

360. Salama ME, Eesa AN, Soliman AA. Value of H-TERT and CD10 in differentiating endometrial carcinoma from atypical endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study. *Kasr Al Ainy Med J*. 2017;23(2):73-9.

361. Salhab M, Dhorne-Pollet S, Auclair S, et al. In-vitro maturation of oocytes alters gene expression and signaling pathways in bovine cumulus cells. *Mol Reprod Dev* 2013; 80:166-82.

362. Sehitoglu I, Bedir R, Ural UM, et al. Relationships between C-kit expression and mean platelet volume in benign, preneoplastic and neoplastic endometrium. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(4):1495-99.

363. Seshadri S, El-Toukhy T, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted

reproductive techniques: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):262-74.

364. Shaista DF, Khan B. Histological Pattern Of Endometrial Samples In Postmenopausal Women With Abnormal Uterine Bleeding. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016 Oct-Dec;28(4):721-4.

365. Shang CG, Liu ZH, Wang XH, et. al. Effect of High-fat Diet-induced Disorders on Rat with Endometrial Hyperplasia and Adiponectin System in Circulation and Uterus. *Chin Med J*. 2017 Aug 5;130(15):1831-37. doi: 10.4103/0366-6999.211551.

366. Shalowitz DI, Goodwin A, Schoenbachler N. Does surgical treatment of atypical endometrial hyperplasia require referral to a gynecologic oncologist? *Am J Obstet Gynecol*. 2019 May;220(5):460-4. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.010.

367. Shang P, Meng F, Liu Y, et al. Overexpression of ANCCA/ATAD2 in endometrial carcinoma and its correlation with tumor progression and poor prognosis. *Tumor Biol*. 2015 Jan;12:25-9.

368. Shanthala S, Subramanya H. Immunohistochemical Study of Hormonal Receptors in Endometrium of Women with Dysfunctional Uterine Bleeding: A Two Year Experience of a Tertiary Care Center. *Arch Med*. 2018;10(6):2. doi: 10.21767/1989-5216.1000289.

369. Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med*. 2015;61(1):15-20.

370. Shivaji Neelgund, Hiremath PB. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Gale academic onefile*. 2016 June; 27:375-81.

371. Sidonia Catalina Stoian, Cristiana Simioescu, Cl. Margaritescu, et al. Endometrial carcinomas: correlation between ER, PR, Ki67 status and histopathological prognostic parameters. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):631-6.

372. Singh P, Dwivedi P, Mendiratta S. Correlation of Endometrial Thickness with the Histopathological Pattern of Endometrium in Postmenopausal Bleeding. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Feb;66(1):42-6. doi: 10.1007/s13224-014-0627-z.

373. Singh M, Hosni MM, Jones SE. Is endometrial ablation protective against endometrial cancer? A retrospective observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 May;293(5):1033-7. doi: 10.1007/s00404-015-3909-5.

374. Sitruk-Ware R. Non-clinical studies of progesterone. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):315-20. doi: 10.1080/13697137.2018.1463982.

375. Sivalingam VN, Ayse Latif, Sarah Kitson, et al. Hypoxia and hyperglycaemia determine why some endometrial tumours fail to respond to metformin. *Br J Cancer*. 2020;122:62-71.

376. Sletten ET, Arnes M, Lysa LM, et al. Prediction of Relapse After Therapy Withdrawal in Women with Endometrial Hyperplasia: A Long-term Follow-up Study. *Anticancer Res*. 2017 May;37(5):2529-36. doi: 10.21873/anticancer.11595.

377. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):936-43. doi: 10.1111/1471-0528.15579.

378. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017 Sep;16(3):107-11.

379. Socolov D, Socolov R, Lupascu IA, et al. Immunohistochemistry In Endometrial Hyperplasia And Endometrial Adenocarcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Apr-Jun;120(2):355-62.

380. Soussi T, Dehouche K, Beroud C. p53 website and analysis of p53 gene mutations in human cancer: forging a link between epidemiology and carcinogenesis. *Hum Mutat*. 2000;15:105-13.

381. Srinivasan V, Spence W, Pandi-Perumal SR, et al. Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:779-85.

382. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, et al. Melatonin, immune function and cancer. *World J Gastroenterol*. 2011 Sep 14;17(34):132-42.



383. Spoor E, Cross P. Audit of Endometrial Cancer Pathology for a Regional Gynecological Oncology Multidisciplinary Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2019 Nov;38(6):514-9. doi: 10.1097/PGP.0000000000000547.

384. Stoenescu VE, Niculescu M, Novac L, et al. Immunohistochemical reaction of the glandular epithelium in endometrial hyperplasia compared to endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(3):791-800. PMID: 29250656.

385. Socolov D, Socolov R, Rugina V, et al. Thin and Regular Endometrium In Endometrial Cancer - Endovaginal Ultrasound Assessment. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Jul-Sep;120(3):604-10.

386. Su Jin Han, Min Kyu Kim. Clinical significance of mismatch repair genes immunohistochemical expression of complex endometria hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;58(2):123-30.

387. Su Q, Sun Z, Lv G. Contrast enhanced ultrasound in diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 Aug 30;64(11):88-91.

388. Sugiyama Y, Gotoh, Fukui N, et al. Two Distinct Tumorigenic Processes in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2020 Jan;190(1):234-51. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.022.

389. Suidan RS, He W, Sun CC, et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2017 Apr;145(1):55-60. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.025.

390. Sun XF, Dai SY. The Significance of Galectin-1 and Galectin-9 Expression in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(1):34-40. doi: 10.1159/000502787.

391. Sunita BS, Sen A, Suhag V. To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. *J Can Res Ther*. 2018;14(6):1366-72.

392. Szewczuk W, Szewczuk O, Czajkowski K, et al. Ovarian adult-type granulosa cell tumor concomitant with simple endometrial hyperplasia: a case study

with selected immunohistochemistry. *J Int Med Res.* 2020 Apr;48(4):300060519886984. doi: 10.1177/0300060519886984.

393. Tamauchi S, Kajiyama H, Utsumi F, et al. Efficacy of medroxyprogesterone acetate treatment and retreatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Jan;44(1):151-6. doi: 10.1111/jog.13473.

394. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res.* 2012;5:36-41.

395. Tao Wang, Jiao Zhang, Min Hu, et al. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, In Vivo and the Impact of Metformin In Vitro. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):714-25.

396. Taşkın S, Kan Ö, Dai Ö, et al. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017 Sep 1;18(3):127-32. doi: 10.4274/jtgga.2017.0043.

397. Tempest N, Maclean A, Hapangama DK. Endometrial Stem Cell Markers: Current Concepts and Unresolved Questions. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3240-9.

398. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause.* 2014;21:493-500.

399. Tomov B, Popov D, Tomova R, et al. Therapeutic response of untreatable hepatocellular carcinoma after application of the immune modulators IL-2, BCG and melatonin. *Anticancer Res.* 2013;33:4531-5.

400. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia. *APMIS.* 2019 Jun;127(6):427-34. doi: 10.1111/apm.12945.

401. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Congruence Between 1994 WHO Classification of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Intraepithelial Neoplasia System. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jan 1;153(1):40-8. doi: 10.1093/ajcp/aqz132.

402. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019 Apr;74(5):676-87. doi: 10.1111/his.13776.
403. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Sep;98(9):1086-99. doi: 10.1111/aogs.13587.
404. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Nuclear expression of  $\beta$ -catenin in endometrial hyperplasia as marker of premalignancy. *APMIS*. 2019 Nov;127(11):699-709. doi: 10.1111/apm.12988.
405. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. PTEN as a predictive marker of response to conservative treatment in endometrial hyperplasia and early endometrial cancer. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Dec;231:104-10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.025.
406. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Significant risk of occult cancer in complex non-atypical endometrial hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Nov;300(5):1147-54. doi: 10.1007/s00404-019-05299-2.
407. Tzortzatos G, Aravidis C, Lindblom A. Screening for germline phosphatase and tensin homolog-mutation in suspected Cowden syndrome and Cowden syndrome-like families among uterine cancer patients. *Oncol Lett*. 2015 Apr;9(4):1782-6.
408. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jul;296(1):5-14. doi: 10.1007/s00404-017-4391-z.
409. Uguz AC, Cig B, Espino J, et al. Melatonin potentiates chemotherapy-induced cytotoxicity and apoptosis in rat pancreatic tumor cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 May;69(5): 1213-20.
410. Ureyen I, Karalok A, Tasci T, et al. The importance of age and menopausal status in endometrial complex hyperplasia with atypia. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(1):102-5. doi: 10.3109/01443615.2015.1036407.

411. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008.

412. Van Weelden WJ, Reijnen C, Pijnenborg JM. Predictive value of estrogen and progesterone receptors in endometrial hyperplasia and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jan;99(1):139. doi: 10.1111/aogs.13720.

413. Vetter MH, Smith B, Benedict J, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jan;222(1):60.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.002.

414. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016 Nov 25;8(1):122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y.

415. Wang Y, Nisenblat V, Tao L, et al. Combined estrogen-progestin pill is a safe and effective option for endometrial hyperplasia without atypia: a three-year single center experience. *J Gynaecol Oncol.* 2019 May;30(3):e49. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e49.

416. Wang J, Taylor A, Showeil R, et al. Expression profiling and significance of VEGF-A, VEGFR2, VEGFR3 and related proteins in endometrial carcinoma. *Cytokine.* 2014 Aug; 68(2):94-100.

417. Wang Y, Zhou R, Wang H, et al. Impact of treatment duration in fertility-preserving management of endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May;29(4):699-704. doi: 10.1136/ijgc-2018-000081.

418. Wang YM, Jin BZ, Ai F, et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis or randomized controlled trials. *Cancer Lett.* 2012 May 28;318(2):115-23.

419. Wartko PD, Beck TL, Reed SD, et al. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control.* 2017 Aug;28(8):819-28. doi: 10.1007/s10552-017-0908-9.

420. Wei Jing, Zhang Weiyuan, Feng Limin, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia. *Medicine*. 2017; 96(37):e8034. doi: 10.1097 / MD.0000000000008034.

421. Weimin Kong, Nenan Lv, Weiya Z, et al. Knockdown of hTERT end Treatment with BIBR1532 Inhibit Cell Proliferation and Invasion in Endometrial Cancer Cells. *J Cancer*. 2015; 6(12):1337-45.

422. Wege H, Chui MS, Le HT, et al. SYBR Green real-time telomeric repeat amplification protocol for the rapid quantification of telomerase activity. *Nucleic Acids Res*. 2003 Jan 15;31(2):31-5.

423. Wildemeersch D, Andrade A, Goldstuck ND, Hasskamp T, et al. Intrauterine levonorgestrel delivery with frameless fibrous delivery system: review of clinical experience. *Int J Womens Health*. 2017;21( 9):49-58.

424. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):689.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.

425. Wong C, Jow G, Kaizaki A, et al. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience*. 2014;267:147-56.

426. World Health Organization. Cancer. Fact sheet [Internet]. 218 Sept [updated 2018 Feb; cited 2019 Okt 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

427. Wright JD, Chen L, Gabor L, et al. Patterns of Specialty-Based Referral and Perioperative Outcomes for Women With Endometrial Cancer Undergoing Hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):81-90. doi: 10.1097/AOG.0000000000002100.

428. Wu X, Miao J, Jiang J, et al. Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217:16-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.036.

429. Xu H, Sun X, Sun WJ. Expression and clinical correlation of NGAL and VEGF in endometrial carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:632-6.

430. Xuan Yu, Cong Gao, Caifeiq Dai, et al. Endometrial injury increases expression of hypoxia-inducible factor and angiogenesis in the endometrium of women with recurrent implantation failure. *RBMO*. 2019 May;38:761-7.

431. Yamagami W, Susumu N, Makabe T, et al. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol*. 2018 Mar;29(2):e21. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e21.

432. Yang B, Xie L, Zhang H, et al. Insulin resistance and overweight prolonged fertility-sparing treatment duration in endometrial atypical hyperplasia patients. *J Gynecol Oncol*. 2018 May;29(3):e35. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e35.

433. Yang B, Xu Y, Zhu Q, et al. Treatment efficiency of comprehensive hysteroscopic evaluation and lesion resection combined with progestin therapy in young women with endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Apr;153(1):55-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.01.014.

434. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015;112:925-33.

435. Yang S, Wang H, Li D, Li M. Role of Endometrial Autophagy in Physiological and Pathophysiological Processes. *J Cancer*. 2019 Jun 9;10(15):3459-71. doi: 10.7150/jca.31742.

436. Yao Y, Lv W, Xie X, et al. The value of hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2019;8(4):1179-87.

437. Yılmaz SA, Altinkaya SÖ, Kerimoglu ÖS, et al. The role of human epididymis secretory protein E4 in patients with endometrial cancer and premalignant endometrial lesions. *J Obstet Gynaecol*. 2017 Jan;37(1):58-63. doi: 10.3109/01443615.2016.1174199.

438. Ying Shao, Chuan L, Qin Yuan, et al. Levels of Serum 25(OH)VD<sub>3</sub>, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with

Different Urine Albumin Creatinine Ratio. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1925424. doi: 10.1155/2016/1925424.

439. Youssef MY, Mohamed MA. Could E-Cadherin and CD10 Expression be Used to Differentiate Between Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma? *Int J Gynecol Pathol.* 2019 Mar;38(2):128-37. doi: 10.1097/PGP.0000000000000492.

440. Yuk JS. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. *Peer J.* 2016 Aug 24;4:e2374. doi: 10.7717/peerj.2374.

441. Yvette P. Geels, Louis J.M. van der Putten, et al. Immunohistochemical and genetic profile of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynecol Oncol.* 2015 March;137(2):2-7.

442. Zakhour M, Cohen JG, Gibson A, et al. Abnormal mismatch repair and other clinicopathologic predictors of poor response to progestin treatment in young women with endometrial complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrial adenocarcinoma: a consecutive case series. *BJOG.* 2017 Sep;124(10):1576-83. doi: 10.1111/1471-0528.14491.

443. Zamfir Chiru AA, Popescu CR, Gheorghe DC. Melatonin plays an important role in cancer (tumor growth and metastasis) through different pathways and may have therapeutic significance. *J Med Life.* 2014 Sep. 15;7(3):373-41.

444. Zhang C, Wang EY, Liu F, et al. Routine histologic features in complex atypical hyperplasia can predict the presence of endometrial carcinoma: a clinicopathological study of 222 cases. *Hum Pathol.* 2018 Oct;80:40-6. doi: 10.1016/j.humpath.2018.03.009.

445. Zhang G, Yu X, Sun Z, et al. Value of Endometrial Thickness in Diagnosis of Endometrial Hyperplasia During Selective Estrogen Receptor Modulator Therapy in Premenopausal Breast Cancer Patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Oct; 3:101929. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101929.

446. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *Biomed Res Int*

[Internet]. 2015 [cited 2019 Jan 9];2015:549412. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/549412>.

447. Zinovkin DA, Achinovich SL, Zubritskiy MG, et al. High Expression of Galectin-1, VEGF and Increased Microvessel Density Are Associated with MELF Pattern in Stage I-III Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2019;53(5):280-8.

448. Zinovkin DA, Achinovich SL, Zubritskiy NG, et al. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2019;53(5):280-8.

449. Zhu C, Ding H, Yang J, et al. Downregulation of Proline Hydroxylase 2 and Upregulation of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  are Associated with Endometrial Cancer Aggressiveness. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9907-12.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с.
2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, Дерішов ВВ, Дерішов СВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.
3. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціації акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9.
4. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Манасова ГС. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9.
5. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗВ, Манасов ММ, Казаренко ОН. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61.
6. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71.
7. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8.
8. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61.

9. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. *Здоровье женщины*. 2012;(1):185-7.
10. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Єрмоленко ТО. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. *Здоровье женщины*. 2012;(8):139-41.
11. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Істерін МС. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. *Одес. мед. журн*. 2013;(5):68-74.
12. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2014;(1):57-63.
13. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Істерін МС. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. *Одес. мед. журн*. 2014;(2):66-70.
14. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. *Вісн. морфології*. 2015;(2):547-52.
15. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Зелінський ОО, Манасова ГС, Кухар НМ. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії. *Здоровье женщины*. 2015;(9):78-81.
16. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Артеменко ВВ. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2017;7(2):170-5.
17. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломеразы в клітинах ендометрія. *Одес. мед. журн*. 2017;(2):31-5.
18. Чумак ЗВ. Частота выявления гиперпластических процессов эндометрия и циркадный ритм. *Вісн. морської медицини*. 2017;3:67-70.
19. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, Zhovtenko OV. Expression of

markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і гінекології*. 2020;(1):108-13.

20. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. *Воен. медицина. Беларусь*. 2015;(1):61-3.

21. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, Кухар НН, Жовтенко ОВ. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. *Воен. медицина. Беларусь*. 2017;(1):107-10.

22. Chumak ZV, Zelinsky AA, Shapoval NV. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):449-59.

23. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(5):235-43.

24. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A98.

25. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(Suppl 3):A106.

26. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>

27. Chumak ZV. Expression of the VEGF marker in endometrial cells in hyperplastic processes. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):81-9. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.10.008>

28. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(11):61-8.

doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>

29. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol.* 2020;5(55):48-2.

30. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с.

31. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с.

32. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с.

33. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.

34. Зелінський ОО, Шаповал МВ, Руденко ІВ, Чумак ЗВ, Шпак ІВ. Спосіб прогнозування віку настання менопаузи: інформ. лист про нововведення в системі охорони здоров'я №045-2014. Київ; 2014. 4 с. (Акушерство та гінекологія; вип. 12).

35. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3.

36. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 century: fundamental science and technology. Материалы 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41.

37. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6.

38. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3.

39. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70.

40. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208.

41. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Беларусь. Минск; 2018. с. 259-60.

42. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.

43. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.

44. Artyomenko V, Kozhukhar A, Shapoval N, Chumak Z, Mnih L, Nastradina N. The basic laparoscopic skills long-term survival: new prediction scale. In: ICERI2019 Proceedings. 12th annual International Conference of Education, Research and Innovation; 2019 Nov 11-13; Seville, Spain. Seville; 2019. p. 3047-56.

45. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді».

2. Заклад – розробник, адреса, автори: Одеський національний медичний університет, м.Одеса, пров. Валіховський,2.

3. Джерело інформації:

- Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с. (Отримано рішення про державну реєстрацію винаходу).

- Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.

- Чумак ЗВ, Зелінський АА, Шаповал НВ, и др. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2017;7(2):170-5.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології ПВНЗ «Київський медичний університет», 2020-2021 н.р. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів

медичного факультету, тема: «Доброякісні пухлини жіночих статевих органів. Злоякісні новоутворення геніталій».

5. Результати впровадження: використання результатів роботи у навчальному процесі дозволяє покращати знання студентів про ранню та диференціальну діагностику гіперпроліферативних процесів ендометрія і аденокарциноми, надати своєчасну допомогу та корекцію

6. Зауваження, пропозиції: зауважень не має. Пропонується для впровадження в учбовий процес.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри акушерства та гінекології

ПВНЗ «Київський медичний університет»

д.мед.н., професор



А.Я. Сенчук




**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Ректор ОНМедУ  
 Академік НАМН України  
 д.мед.н., професор **Запорожан В.М.**  
 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: «Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді».

2. Заклад – розробник, адреса, автори: Одеський національний медичний університет, м.Одеса, пров. Валіховський,2.

3. Джерело інформації:

- Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с. (Отримано рішення про державну реєстрацію винаходу).

- Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.

- Чумак ЗВ, Зелінський АА, Шаповал НВ, и др. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2017;7(2):170-5.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології ОНМедУ, 2020-2021 н.р. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів медичного факультету, тема: «Доброякісні пухлини жіночих статевих органів. Злоякісні новоутворення геніталій».

5. Результати впровадження: використання результатів роботи у навчальному процесі дозволяє покращати знання студентів про ранню та диференціальну діагностику гіперпроліферативних процесів ендометрія і аденокарциноми, надати своєчасну допомогу та корекцію

6. Зауваження, пропозиції: зауважень не має. Пропонується для впровадження в учбовий процес.

**Відповідальний за впровадження:**

**Завідувач кафедри акушерства та гінекології  
ОНМед У, професор**


**І.І. Гладчук**



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді

2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Чумак З.В., Зелінський О.О.,  
Кафедра акушерства та гінекології №2.

3. Джерело інформації: Одеський національний медичний університет

4. Де і коли впроваджено: КНП «Половий будинок №2» ОМР

найменування лікувального закладу

26.12.2018 – 2020

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 67

5. Результати застосування методу за період з 12.08.2018 по 01.10.2020

Позитивні (кількість спостережень) 64

невизначені (кількість спостережень) 0

Негативні (кількість спостережень) 3

6. Ефективність впровадження: 1. Прогностична значущість метода збільшилась на 88%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів

2. Соціальна: Покращення якості життя пацієнток, в 67%, відсутності відриву від роботи.

3. Економічна: Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.

7. Зауваження, пропозиції не має

Дата 19.10.2020

Підпис

В.о. Засі. директора з  
мед. частини Т.П. Чубова

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор  
 КНП «Половий будинок №2» ОМР  
 Голубенко М.Ю.  
 «19» ~~10~~ ~~2020~~ ~~рік.~~

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді.
- 2. Ким запропонований, адреса, виконавець:** Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М.В. Кафедра акушерства та гінекології №2
- 3. Джерело інформації:** Одеський національний медичний університет
- 4. Де і коли впроваджено:** КНП «Половий будинок №2» ОМР  
 найменування лікувального закладу  
 01.10.2020  
 дата початку впровадження
- Загальна кількість спостережень** 71
- 5. Результати застосування методу за період з** 01.01.2018 по 01.10.2020
- Позитивні (кіл-ть спостережень )** 53
- невизначенні (кіл-ть спостережень )** 18
- Негативні (кіл-ть спостережень )** 0
- 6. Ефективність впровадження:** 1. Медична: клінічна ефективність запропонованого способу організації медичної допомоги жінкам в клімактеричному періоді, покращує якість життя пацієнток.
- 2. Соціальна:** Покращення соціальної адаптації жінок, покращення когнитивних здібностей, на фоні соціального підвищення пенсійного віку жінок.
- 3. Економічна:** Відсутність перебування в стаціонарі, лікування проводиться в амбулаторних умовах.
- 7. Зауваження, пропозиції** не має

Дата 19.10.2020

Підпис \_\_\_\_\_

*Чумак З.В.*

*BR*




**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Директор  
 КНП «Пологовий будинок №2» ОМР  
 Голубенко М.Ю.  
 « 19 » \_\_\_\_\_ 2020 рік.

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб діагностики ефективності проведеної консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді.

**2. Ким запропонований, адреса, виконавець:** Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М. В. Кафедра акушерства та гінекології №2.

**3. Джерело інформації:** Одеський національний медичний університет

**4. Де і коли впроваджено:** КНП «Половий будинок №2» ОМР

найменування лікувального закладу

01.10.2020

дата початку впровадження

**Загальна кількість спостережень** 78

**5. Результати застосування методу за період з** 12.2018 **по** 01.10.2020

**Позитивні (кіл-ть спостережень )** 76

**невизначенні (кіл-ть спостережень )** 0

**Негативні (кіл-ть спостережень )** 2

**6. Ефективність впровадження:** 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 88%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів

**2. Соціальна:** Покращення якості життя пацієнток, в 67%, відсутності відриву від роботи.

**3.Економічна:** Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.

**7. Зауваження, пропозиції** не має

Дата 19.10.2020

Підпис \_\_\_\_\_

*Чумак З.В.*

*ГР*

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
КНП «Половий будинок №5» ОМР  
Шпак І.В.  
«19» \_\_\_\_\_ 2020 рік.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці
- 
2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М. В. Дерішов С.В. Кафедра акушерства та гінекології №2.
- 
3. Джерело інформації: Одеський національний медичний університет
- 
3. Де і коли впроваджено: КНП «Половий будинок №5» ОМР  
найменування лікувального закладу
- 
- 1.10.2020  
дата початку впровадження \*
- 
- Загальна кількість спостережень 81
- 
4. Результати застосування методу за період з 12.2017 по 01.10.2020
- Позитивні (кількість спостережень) 79
- 
- невизначенні (кількість спостережень) 0
- 
- Негативні (кількість спостережень) 2
- 
5. Ефективність впровадження: 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 88%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів
- 
2. Соціальна: Покращення якості життя пацієнток, в 67%, відсутності відриву від роботи.
- 
3. Економічна: Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.
- 
6. Зауваження, пропозиції не має
- 

Дата

19.10.20

Підпис



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
КНП «Половий будинок №5» ОМР  
Шпак І.В.  
« 19 » \_\_\_\_\_ 2020 рік.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики ефективності

проведеної консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в

перименопаузальному періоді.

2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Чумак З.В., Зелінський О.О.,

Шаповал М. В. Кафедра акушерства та гінекології №2.

3. Джерело інформації: Одеський національний медичний університет

4. Де і коли впроваджено: КНП «Половий будинок №5» ОМР

найменування лікувального закладу

01.10.2020

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 89

5. Результати застосування методу за період з 12.2017 по 01.10.2020

Позитивні (кіл-ть спостережень) 79

невизначенні (кіл-ть спостережень) 0

Негативні (кіл-ть спостережень) 10

**Ефективність впровадження:** 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 87%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів

**Соціальна:** Покращення якості життя пацієнток, в 63%, відсутності відриву від роботи.

**Економічна:** Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.

6. Зауваження, пропозиції не має

Дата

19 10 20

Підпис





**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Директор  
КНП «Половий будинок №2» ОМР  
Шпак І.В.  
« 19 » \_\_\_\_\_ 2020 рік.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді.
2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М.В.  
Кафедра акушерства та гінекології №2
3. Джерело інформації: Одеський національний медичний університет
4. Де і коли впроваджено: КНП «Половий будинок №5» ОМР  
найменування лікувального закладу  
01.10.2020  
дата початку впровадження
- Загальна кількість спостережень 71
5. Результати застосування методу за період з 01.01.2018 по 01.10.2020  
Позитивні (кіль-ть спостережень ) 53  
невизначенні (кіль-ть спостережень ) 18  
Негативні (кіль-ть спостережень ) 0
6. Ефективність впровадження: 1. Медична: клінічна ефективність запропонованого способу організації медичної допомоги жінкам в клімактеричному періоді, покращує якість життя пацієнток.  
2. Соціальна: Покращення соціальної адаптації жінок, покращення когнитивних здібностей, на фоні соціального підвищення пенсійного віку жінок.  
3. Економічна: Відсутність перебування в стаціонарі, лікування проводиться в амбулаторних умовах.
7. Зауваження, пропозиції не має

Дата 19.10.20

Підпис 



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді

---

2. **Ким запропонований, адреса, виконавець:** Чумак З.В., Зелінський О.О.  
Кафедра акушерства та гінекології №2.

---

3. **Джерело інформації:** Одеський національний медичний університет

---

4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Половий будинок №5» ОМР  
найменування лікувального закладу  
26.12.2018 - 2020  
дата початку впровадження

---

- Загальна кількість спостережень 91

---

5. **Результати застосування методу за період з 12.2017 по 14.11.2018**  
**Позитивні (кількість спостережень) 85**  
**невизначенні (кількість спостережень) 0**  
**Негативні (кількість спостережень) 6**

---

6. **Ефективність впровадження:** 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 79%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів  
**Соціальна:** Покращення якості життя пацієнток, в 61%, відсутності відриву від роботи.  
**Економічна:** Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.

---

7. **Зауваження, пропозиції** не має

Дата 19.10.20

Підпис \_\_\_\_\_



**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Директор**  
**КНП "Пологовий будинок №2" ОМР**  
**Голубенко М.Ю.**  
 "19" \_\_\_\_\_ 2020 рік.



### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці
2. **Ким запропонований, адреса, виконавець:** Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М. В., Дерішов С.В. Кафедра акушерства та гінекології №2.
3. **Джерело інформації:** Одеський національний медичний університет
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Половий будинок №2» ОМР  
найменування лікувального закладу  
 01.10.2020  
дата початку впровадження
5. **Загальна кількість спостережень** 73
6. **Результати застосування методу за період з** 12.2018 по 01.10.2020  
**Позитивні (кіл-ть спостережень )** 69  
**Невизначені (кіл-ть спостережень )** 0  
**Негативні (кіл-ть спостережень )** 4
7. **Ефективність впровадження:** 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 83%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів  
**Соціальна:** Покращення якості життя пацієнок, в 67%, відсутності відриву від роботи.  
**Економічна:** Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.
8. **Зауваження, пропозиції** не має

Дата 19.10.2020

Підпис \_\_\_\_\_

*Чуєва Т.П.*  




### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Про функціональну активність теломераз в структурах клітин ендометрія при його різних морфологічних станах.

2. Ким запропонований, адреса, виконавець: Чумак З.В., Зелінський О.О., Шаповал М. В. Кафедра акушерства та гінекології №2.

3. Джерело інформації: Одеський національний медичний університет

4. Де і коли впроваджено: КНП «Половий будинок №2» ОМР  
найменування лікувального закладу

10.2020

дата початку впровадження

Загальна кількість спостережень 68

5. Результати застосування методу за період з 12.2018 по 14.11.2020

Позитивні (кількість спостережень) 65

невизначенні (кількість спостережень) 0

Негативні (кількість спостережень) 3

6. Ефективність впровадження: 1. Прогностична значущість методу збільшилась на 88%, в перспективі визначення вибору тактики лікування, та отриманні позитивних результатів

2. Соціальна: Покращення якості життя пацієнток, в 67%, відсутності відриву від роботи.

3. Економічна: Зменшується кількість повторних звертань за лікарняною допомогою, в стаціонарних умовах.

7. Зауваження, пропозиції не має

Дата 19.10.2020

Підпис \_\_\_\_\_

Чуєва Т.П.