

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БИКОВА НАТАЛЯ АНДРІЇВНА

УДК 618.145-007.61-079.4-048.34

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ**

14.01.01 — акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Марічерда Валерія Геннадіївна,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, професор кафедри акушерства та
гінекології, м. Одеса

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Булавенко Ольга Василівна,
Вінницький національний медичний
університет імені М. І. Пирогова МОЗ України,
завідувачка кафедри акушерства та гінекології
№ 2, м. Вінниця

доктор медичних наук, професор
Суханова Ауріка Альбертівна,
Національний університет охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри акушерства, гінекології
та репродуктології, м. Київ

Захист відбудеться «12» травня 2021 р. об 11.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 3).

Автореферат розісланий «10» квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
д. мед. н., професор

Н. В. Котова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіперпроліферативні процеси ендометрія (ГПЕ) в сучасній гінекології розглядають як поліетіологічне захворювання, на розвиток, прогресування та трансформацію якого впливають різні ендогенні та епігенетичні фактори (И. Б. Вовк и соавт., 2016; С. М. Корниенко, 2017). За даними епідеміологічних досліджень, частота гіперплазії ендометрія зростає з віком, із загальною оцінкою 133 випадки на 100 000 жінок на рік. Гіперпроліферативні процеси ендометрія рідко зустрічаються у жінок віком до 30 років і досягають свого піка розвитку у жінок раннього постменопаузального віку – в середньому від 50 до 54,1 року (Л. З. Базюта і співавт., 2015; Т. Ф. Татарчук і співавт., 2012; А. J. Armstrong et al., 2012). Ці процеси привертають увагу дослідників, оскільки характеризуються постійним збільшенням кількості хворих, високим ризиком рецидивування і злоякісної трансформації, порушенням менструальної та репродуктивної функцій, низьким ефектом від проведення консервативної терапії (И. Б. Вовк и соавт., 2016; Т. Ф. Татарчук и соавт., 2015; С. М. Корниенко, 2017). За даними різних авторів, рак тіла матки розвивається на тлі доброякісної та передракової патології ендометрія у 25–80 %, а у 30–70 % протягом 1–3 років атипична гіперплазія ендометрія перероджується в рак (А. Л. Унанян и соавт., 2018; Р. С. Власов, 2011; И. М. Ордянец и соавт., 2020). Вважається, що атипична гіперплазія ендометрія є передраковим захворюванням, яке передує розвитку карциноми ендометрія, оскільки обидві патології мають спільне походження та подібний профіль генетичних змін і моноклонального росту. До 60 % пацієнтів з ендометріальною інтраепітеліальною неоплазією мають *carcinoma in situ* або високий ризик малігнізації (И. В. Пономаренко и соавт., 2019; А. Л. Тихомиров, 2019; J. Y. Jeong et al., 2020; R. F. Harrison et al., 2019).

Щороку в усьому світі від онкопатології ендометрія вмирає близько 42 тис. жінок і реєструється приблизно 150 тис. нових випадків. За останні десятиліття захворюваність на рак ендометрія (РЕ) збільшилася майже на 20 %, в результаті чого РЕ посів перше місце і є злоякісним захворюванням жіночої статеві системи, яке найчастіше діагностується. Пік захворюваності припадає на жінок перименопаузального віку, про що свідчить діагностування РЕ приблизно у 70 % пацієток цієї вікової категорії. У 20–25 % РЕ виявляється у пізньому репродуктивному віці, 5 % – у жінок віком до 40 років (Л. В. Ткаченко и соавт., 2013; Г. Е. Чернуха и соавт., 2018).

Проведені раніше дослідження підтверджують, що пацієнтки з ГПЕ у поєднанні з гінекологічною і соматичною патологією мають вищий ризик злоякісного переродження ендометрія (J. I. Sorosky, 2012; Ю. П. Вдовиченко і співавт., 2012; С. М. Корниенко, 2017; А. А. Суханова, 2016). Відомо, що відмічається зв'язок між розвитком гіперплазії і раку ендометрія та численними факторами ризику: вік жінки, раннє менархе, пізня менопауза, ожиріння, спадковість, цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози (ЗЩЗ),

патологія печінки і жовчного міхура, безпліддя, особливо пов'язане із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) (О. В. Булавенко и соавт., 2015; А. Т. Ali, 2014; Е. Shaw et al., 2016; J. Gao, 2016). Гіперплазія ендометрія у поєднанні із супровідною гінекологічною та екстрагенітальною патологією підвищують ризик розвитку раку тіла матки у цих хворих.

У розвитку та прогресуванні ГПЕ переважну роль відводять порушенню балансу гормонів, зокрема переважанню абсолютної або відносної гіперестрогенії (О. В. Булавенко и соавт., 2015; Т. Ф. Татарчук и соавт., 2015; И. Б. Вовк и соавт., 2016). Останнім часом науковці дотримуються думки, що ГПЕ можуть виникати не лише на фоні надмірного впливу естрогенів, а також при епігеномних порушеннях, що впливають на апоптоз, інактивацію проліферації, диференціювання клітин, адгезію, репарацію дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), і, таким чином, порушують функцію гена (Л. Ф. Гуляева и соавт., 2012; С. Gros et al., 2012; Ya Delru et al., 2013). Є повідомлення про роль Wnt-сигнального шляху у регуляції проліферації та диференціювання клітин. При порушеннях функціонування механізмів даного сигнального шляху ймовірним є розвиток гіперпроліферації та малігнізації. За даними науковців (S. Tamotsu et al., 2017; Н. М. Кашталъян, 2019), аберантне метилування генів-регуляторів Wnt-сигнального шляху є причиною неконтрольованої клітинної проліферації і призводить до розвитку злоякісних пухлин, таких як колоректальний рак, рак шийки матки, рак шлунка та ін.

Традиційно для діагностики ГПЕ використовують ультразвуковий, ендоскопічний та патоморфологічний методи дослідження. Але жоден з цих методів не дає точної оцінки, навіть розбіжність морфологів у диференційній діагностиці атипової гіперплазії та РЕ становить 11–20 % випадків (Ин Фэн, 2013). Сьогодні відбувається зростання зацікавленості у пошуку епігенетичних маркерів малігнізації. Багато досліджень спрямовані на виявлення більш достовірних, ранніх критеріїв діагностики гіперплазії та раку ендометрія.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), затверджених МОЗ України: «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (№ державної реєстрації 0107U011173) і «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494). Дисертантка є співвиконавцем зазначених тем.

Мета дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності ранньої та диференційної діагностики і прогнозування перебігу гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок шляхом визначення факторів ризику, сонографічних критеріїв та молекулярно-генетичних маркерів діагностики.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз клініко-анамнестичних даних у пацієнок з гіперпроліферативними процесами ендометрія, виявити статистично значущі фактори ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія.

2. Визначити значущість показників кутонезалежних індексів кровотоку в маткових артеріях у діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрія.

3. Дослідити стан метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *WIF1* та *TNFA* в зразках ендометрія у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія.

4. Оцінити ефективність молекулярно-генетичних маркерів ранньої діагностики та прогнозування перебігу гіперпроліферативних процесів ендометрія, заснованих на визначенні метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA*, *WIF1*.

5. Визначити кореляційний зв'язок між факторами ризику розвитку раку ендометрія і аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA*, *WIF1*.

6. Розробити оптимізований алгоритм ранньої діагностики раку ендометрія у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія з урахуванням факторів ризику, особливостей сонографічних та молекулярно-генетичних критеріїв діагностики.

Об'єкт дослідження: гіперпроліферативні процеси ендометрія.

Предмет дослідження: фактори ризику ГПЕ, статус метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *WIF1* та *TNFA*, матковий кровотік.

Методи дослідження: загальноклінічні, ультрасонографія, патоморфологічні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено визначення статистично значущих і статистично не значущих факторів ризику розвитку ГПЕ методом Data mining.

Вперше сформовано асоціативні правила взаємозв'язку між найбільш значущими факторами ризику комплексної атипової гіперплазії ендометрія (КАГЕ) та РЕ. Встановлено, що існує ризик розвитку РЕ у жінок віком після 50 років у поєднанні з менопаузою, що пізно настала, з імовірністю 62,96 % і достовірністю 94,44 % при коефіцієнті кореляції 89,59 %. Пізня менопауза і спадковість можуть призвести до виникнення РЕ з імовірністю 59,25 % і достовірністю 88,88 %, коефіцієнт кореляції дорівнює 88,88 %. Вік після 50 років та ожиріння або вік після 50 років і спадковість свідчать про можливість розвитку РЕ з імовірністю 59,25 % і достовірністю 80,00 % при коефіцієнті кореляції 84,32 %.

Встановлено, що імовірність ризику розвитку КАГЕ у жінок після 50 років становить 66,66 % і достовірність 100 %, коефіцієнт кореляції при цьому 81,64 %. У жінок при комбінації факторів спадковості та ожиріння (ІМТ>30 кг/м²) існує імовірність розвитку КАГЕ 52,38 % з достовірністю 91,66 % та коефіцієнтом кореляції 91,66 %.

Вперше визначено статус метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA* та *WIF1* у діагностиці ГПЕ. Встановлено, що визначення кількісного вмісту

метильованої ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA* у тканині ендометрія доцільно використовувати як молекулярно-генетичні маркери ранньої діагностики та прогнозування перебігу ГПЕ з найвищою ефективністю в діагностиці злоякісної патології ендометрія, що доведено чутливістю та специфічністю методу. Ефективність визначення аномального метилування ДНК гена *SFRP2* в діагностиці РЕ характеризується чутливістю 0,86 (95 % ДІ 0,598–0,974) та специфічністю 0,65 (95 % ДІ 0,567–0,689). Ефективність визначення аномального метилування ДНК гена *GHSR* характеризується чутливістю 0,88 (95 % ДІ 0,663–0,969) та специфічністю 0,70 (95 % ДІ 0,607–0,741). Ефективність визначення аномального метилування ДНК гена *TNFA* в діагностиці РЕ – чутливістю методу 0,72 (95 % ДІ 0,555–0,848), специфічністю – 0,71 (95 % ДІ 0,590–0,819).

Не доведена діагностична цінність визначення метилування ДНК першого екзону гена *WIF1* у діагностиці ГПЕ у зв'язку з відсутністю метилування в жодному зразку ендометрія досліджуваних груп в нашому дослідженні.

Вперше визначено кореляційний зв'язок між факторами ризику розвитку РЕ та рівнем метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA*. Виявлено, що у жінок, хворих на РЕ, визначається високий кореляційний зв'язок між фактором ризику вік після 50 років та аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2* – $\phi=0,80$ ($p<0,001$), *GHSR* – $\phi=0,78$ ($p<0,001$) і *TNFA* – $\phi=0,75$ ($p<0,001$).

Оцінено значущість доплерометрії маткових артерій у діагностиці ГПЕ. Виявлено, що у пацієток з ГПЕ відмічається зниження кутонезалежних індексів судинного опору (пульсаційний індекс (ПІ), індекс резистентності (ІР), систоло-діастолічне відношення (СДВ)) у залежності від ступеня патологічних змін ГПЕ. Найвищі рівні ПІ, ІР та СДВ виявлено у пацієток з простою неатиповою гіперплазією ендометрія ($1,92\pm 0,03$; $0,89\pm 0,02$; $6,50\pm 0,04$), найнижчі – у хворих на РЕ ($1,32\pm 0,03$; $0,63\pm 0,02$; $3,40\pm 0,03$).

Розроблено алгоритм ранньої діагностики і прогнозування перебігу РЕ у жінок з ГПЕ з урахуванням факторів ризику, особливостей доплерометричних та молекулярно-генетичних критеріїв діагностики.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений алгоритм ранньої діагностики та прогнозування перебігу РЕ у жінок з ГПЕ дозволяє виявляти хворих з високим ризиком розвитку РЕ, проводити серед них посилене катамнестичне спостереження та своєчасно розпочинати діагностичні та лікувально-профілактичні заходи, в зв'язку з чим пропонується для роботи лікарям-гінекологам.

Результати дослідження впроваджені та використовуються в клінічній практиці гінекологічних відділень медичних закладів міста Одеса: Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ, Військово-медичного клінічного центру Південного регіону, а також у навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології ОНМедУ при підготовці студентів, лікарів-інтернів і лікарів-курсантів, про що свідчать акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно вивчені й проаналізовані джерела вітчизняної та зарубіжної літератури з питання діагностики і диференційної діагностики ГПЕ, проведено патентно-інформаційний пошук. Здобувач безпосередньо брала участь у загальноклінічному обстеженні та веденні пацієнток, взятті матеріалу (біоптату ендометрія) для проведення молекулярно-генетичних досліджень. Автором проведено аналіз клініко-анамнестичних даних, визначено статистично значущі та статистично незначущі фактори ризику ГПЕ. Проаналізовано показники доплерометричних індексів судинного опору в маткових артеріях, визначення метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA* та *WIF1*. Виявлено кореляційний зв'язок між факторами ризику та ступенем метилування ДНК досліджуваних генів. Автором виконано статистичну обробку та інтерпретацію результатів дослідження, підготовку наукових робіт до публікації, написання й оформлення розділів дисертації і автореферату.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і отримали позитивну оцінку на міжнародній конференції “12th International Congress for medical students and young doctors” (Ясси, Румунія, 2015), міжнародній науково-практичній конференції для студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць: 6 статей, із них 4 у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 2 – в іноземних виданнях, 1 патент на корисну модель, 7 тез доповідей, 1 інформаційний лист.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках друкованого тексту, складається з анотацій, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, розділу з результатами дослідження та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури з 224 найменувань (120 – кирилицею, 104 – латиницею), додатків. Дисертаційна робота містить 23 таблиці, ілюстрована 26 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційна робота виконувалась у клінічних та лабораторних підрозділах Одеського національного медичного університету (Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ; Лабораторія молекулярної генетики науково-дослідного інституту молекулярно-генетичної та клітинної медицини ОНМедУ).

На першому етапі (ретроспективному) проаналізована частота ГПЕ у жінок різного віку та поширеність факторів ризику, обраних для аналізу на підставі попереднього бібліографічного та бібліометричного дослідження.

Ретроспективний аналіз даних медичної документації 967 пацієнток з морфологічно верифікованим ГПЕ проведений з глибиною 3 роки. Фактори ризику, які аналізували: вік після 50 років, спадковість, раннє менархе, пізня менопауза, безпліддя, запальні захворювання геніталій (ЗЗГ) в анамнезі, СПКЯ, ЗЦЗ, захворювання гепатобіліарної системи (ЗГБС), ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія (АГ), спадковий неполіпозний колоректальний рак (НКР). У другому, проспективному етапі дослідження взяли участь 207 жінок віком 20–79 років. Серед них 177 пацієнток з гістологічно підтвердженим діагнозом ГПЕ, які зверталися за допомогою планово зі скаргами на рясні тривалі менструації або ургентно з приводу аномальної маткової кровотечі, а також 30 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології, що проходили обстеження з метою підготовки до методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) за чоловічим фактором безпліддя. Усі пацієнтки були поділені на 5 основних груп в залежності від морфологічного типу ГПЕ: I група (n=58) – пацієнтки з морфологічно підтвердженим діагнозом простої неатипової гіперплазії ендометрія (ПНГЕ); II група (n=15) – жінки з простою атиповою гіперплазією ендометрія (ПАГЕ); III група (n=35) – хворі з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія (КНГЕ); IV група (n=42) – пацієнтки з КАГЕ; V група (n=27) – хворі на РЕ. Контрольна група (n=30) – жінки без гінекологічної патології, які проходили обстеження з метою підготовки до ДРТ за чоловічим фактором безпліддя.

Дослідження включало клініко-анамнестичне обстеження: ретельний збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, а також особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу, супровідні генітальні та екстрагенітальні захворювання, після чого було визначено статистично значущі та статистично не значущі фактори ризику. У ході дослідження пацієнткам проведено загальний та спеціальний (гінекологічний) огляд, кольпоскопію. Ультрасонографію органів малого таза проводили трансабдомінальним та трансвагінальним датчиками на сучасних ультразвукових апаратах ALOKA SSD 5000 і TOSHIBA (Canon) Aplio 300 за загальноприйнятою методикою з подальшим кольоровим доплерівським картуванням з метою оцінки стану кровотоку в маткових артеріях і визначенням кутонезалежних індексів периферійного опору – ПІ, ІР, СДВ. Матеріал для патоморфологічного та молекулярно-генетичного дослідження отримано шляхом проведення фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання слизової оболонки матки та цервікального каналу або гістероскопії з прицільною біопсією і/або кюретажем ендометрія. Молекулярно-генетичне дослідження включало визначення кількісного вмісту метильованої ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *WIF* та *TNFA* одним з методів: метилспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, піросеквенування або комбінованого бісульфітного рестрикційного аналізу.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювався з використанням пакетів STATISTICA 10.0, IBM SPSS Statistics 22, Medcalc 14.8.1, Microsoft EXCEL 2010 з надбудовою AtteStat 12.5, інтернет-калькуляторів SISA (Simple Interactive

Statistical Analysis) і Web Pages that Perform Statistical Calculations (StatPages.org).

Результати досліджень та їх обговорення. Статистичний аналіз виявлених факторів ризику у пацієток з ПНГЕ шляхом обчислення відношення шансів (ВШ) показав, що основними статистично значущими факторами ризику ПНГЕ є: спадковість – ВШ=49,73 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,90–852,32), наявність ЗЩЗ – ВШ=34,97 (95 % ДІ 2,03–601,20) та СПКЯ – ВШ=25,72 (95 % ДІ 1,488–444,59). Далі у порядку зменшення визначені: вік після 50 років та безпліддя – ВШ=16,39 (95 % ДІ 0,93–287,30); цукровий діабет – ВШ=13,20 (95 % ДІ 0,74–33,62); АГ – 7,36 (95 % ДІ 1,59–34,14); ЗЗГ в анамнезі – ВШ=5,80 (95 % ДІ 1,24–27,13); ожиріння ВШ=5,33 (95 % ДІ 1,137–25,02).

У пацієток з ПАГЕ найбільш статистично значущими факторами ризику виявлено: вік після 50 років – ВШ=116,45 (95 % ДІ 5,92–2290,08), спадковість – ВШ=69,13 (95 % ДІ 3,57–1336,77) та раннє менархе – ВШ=19,33 (95 % ДІ 2,04–182,56). Наступними представлені АГ – ВШ=16 (95 % ДІ 2,76–92,71) та ожиріння – ВШ=12,25 (95 % ДІ 2,11–70,98).

У групі пацієток з КНГЕ найбільш важливими факторами ризику виділено: спадковість – ВШ=80,67 (95 % ДІ 4,56–1424,76), вік після 50 років – ВШ=32,44 (95 % ДІ 1,82–576,56) та наявність патології щитоподібної залози – ВШ=28,63 (95 % ДІ 1,60–510,56). Потім за послідовністю до зменшення виявлено: раннє менархе – ВШ=24,42 (95 % ДІ 2,98–199,72), АГ – ВШ=9,33 (95 % ДІ 1,91–45,58), ЗЗГ – ВШ=6,41 (95 % ДІ 1,29–31,85), ЗГБС – ВШ=3,33 (95 % ДІ 1,03–10,78).

Згідно з отриманими нами результатами аналізу, найбільш значущим фактором ризику розвитку КАГЕ є вік після 50 років – ВШ=119,89 (95 % ДІ 6,83–2104,31). Другим важливим фактором ризику є спадковість – ВШ=80,78 (95 % ДІ 4,63–1409,13), третім статистично значущим фактором ризику є пізня менопауза – ВШ=66,95 (95 % ДІ 3,84–1166,55). Четвертим серед статистично значущих факторів визначено раннє менархе – ВШ=31,9 (95 % ДІ 3,97–256,22). Наступними: ЗЩЗ – 27,91 (95 % ДІ 1,58–491,23), безпліддя – ВШ=19,70 (95 % ДІ 1,10–351,00) та ожиріння – ВШ=18,66 (95 % ДІ 3,925–88,77), АГ – ВШ=14,00 (95 % ДІ 2,95–66,41), ЗЗГ – ВШ=7,77 (95 % ДІ 1,62–37,28) та ЗГБС – ВШ=4,13 (95 % ДІ 1,32–12,86).

При визначенні значущості факторів ризику розвитку РЕ як головні виділено: вік жінок після 50 років – ВШ=139,94 (95 % ДІ 7,63–2564,46), спадковість – ВШ=118,78 (95 % ДІ 6,52–2163,06), раннє менархе – ВШ=58,00 (95 % ДІ 6,76–496,97). Відношення шансів до ризику розвитку РЕ становило: для фактора СПКЯ – 42,51 (95 % ДІ 2,35–768,16), ЗЩЗ – 36,6 (95 % ДІ 2,01–663,40), цукровий діабет – 31,32 (95 % ДІ 1,72–570,39), ожиріння – 28,00 (95 % ДІ 5,41–144,72), безпліддя – 22,31 (95 % ДІ 1,20–412,53), АГ – 15,07 (95 % ДІ 2,98–76,26), ЗЗГ в анамнезі – 13,00 (95 % ДІ 2,57–65,76) та пізня менопауза – 5,81 (95 % ДІ 1,79–18,91).

Таким чином, можна зробити висновок, що найбільш статистично значущими факторами ризику розвитку ГПЕ серед пацієток усіх

досліджуваних груп є спадковість, вік після 50 років, раннє менархе, ЗЩЗ, цукровий діабет, АГ, ожиріння.

Використовуючи метод “Association Rules” модуля інтелектуального аналізу даних Data mining, було вироблено 3 правила зв'язків для визначення ризику розвитку РЕ на підставі 10 відібраних статистично значущих факторів ризику (рис. 1).

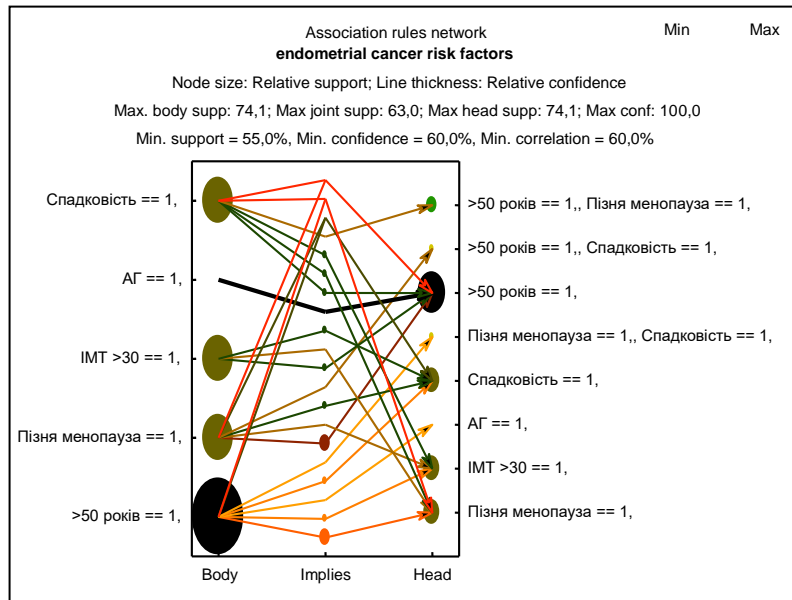


Рис. 1 Правила зв'язків факторів ризику розвитку раку ендометрія в графічному 3D зображенні

1. Ризик розвитку РЕ у жінок віком після 50 років у поєднанні з менопаузою, що пізно настала, з імовірністю 62,96 % і достовірністю 94,44 % при коефіцієнті кореляції 89,59 %.

2. Пізня менопауза і спадковість можуть призвести до виникнення РЕ з імовірністю 59,25 % і достовірністю 88,88 %, коефіцієнт кореляції дорівнює 88,88 %.

3. Вік після 50 років та ожиріння/вік після 50 років і спадковість свідчать про можливість розвитку РЕ з імовірністю 59,25 % і достовірністю 80,00 % при коефіцієнті кореляції 84,32 %.

З метою діагностики ГПЕ було оцінено кровотік у маткових артеріях шляхом кольорового доплерівського картування і визначено, що за наявності проліферативних змін в ендометрії є тенденція до зниження середніх значень показників судинного опору (ІР, ПІ, СДВ) у порівнянні з аналогічними показниками у жінок групи контролю. Також простежуються відмінності між показниками в залежності від морфологічного виду ГПЕ.

Пульсаційний індекс з найвищим рівнем реєструвався у жінок контрольної групи ($1,99 \pm 0,03$) та у обстежених з неатиповою гіперплазією ендометрія – ПНГЕ та КНГЕ і дорівнював $1,92 \pm 0,03$ та $1,72 \pm 0,02$ відповідно за групами. У хворих з ПАГЕ та КАГЕ визначено нижчі рівні показників ПІ –

1,59±0,02 та 1,41±0,01 відповідно. У хворих на РЕ зафіксовано найнижчий рівень ПІ – 1,32±0,03.

У групі хворих на РЕ середній рівень ІР дорівнював 0,63±0,02. У пацієток з ПНГЕ показник ІР реєструвався вище за результати групи хворих на РЕ, але не відрізнявся від результатів контрольної групи – 0,89±0,02. Для жінок групи КНГЕ середній рівень показника ІР становив 0,86±0,02, що також майже не відрізняється від результату в контрольній та групі пацієток з ПНГЕ. У пацієток з ПАГЕ параметр ІР визначався з проміжним результатом і дорівнював 0,80±0,03. У групі жінок з КАГЕ цей показник дорівнював 0,70±0,02, що також відрізняється від даних контрольної групи з тенденцією до зниження.

Під час аналізу результатів показників СДВ виявлено найвищий рівень у групах ПНГЕ (6,58±0,04) та КНГЕ (6,44±0,04), у контрольній групі (6,58±0,04), а найнижчий – у хворих на РЕ (3,40±0,03). Проміжні результати з тенденцією до зниження виявлено у пацієток з ПАГЕ (4,68±0,04) та КАГЕ (4,50±0,03).

При визначенні статусу метилування ДНК гена *SFRP2* (табл. 1) виявлено, що показник відносного вмісту метильованої ДНК у пацієток з ПНГЕ був найнижчим серед основних груп і дорівнював (10,18±0,21) % ($p<0,05$), у пацієток з КНГЕ цей показник був вищим, ніж у групі ПНГЕ, але нижчим за інші основні групи – (13,02±0,34) % ($p<0,05$). У обстежених з ПАГЕ кількісний вміст метильованої ДНК дорівнював (20,80±0,68) % ($p<0,05$) і був вищим за результати групи ПНГЕ і КНГЕ. У хворих на КАГЕ та РЕ також відмічається тенденція до збільшення вмісту метильованої ДНК – (24,92±0,43) % ($p<0,05$) і (44,59±1,03) % ($p<0,05$) відповідно. Тим же часом у жінок контрольної групи відносний вміст метильованої ДНК гена *SFRP2* дорівнював (6,33±0,40) % ($p<0,05$).

Таблиця 1

Показники кількісного вмісту метильованої ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA* у пацієток основних та контрольної групи, %

Ген	ПНГЕ	КНГЕ	ПАГЕ	КАГЕ	РЕ	Контр. група
<i>SFRP2</i>	10,18±0,21	13,02±0,34	20,80±0,68	24,92±0,43	44,59±1,03	6,33±0,41
<i>GHSR</i>	11,48±0,22	15,57±0,28	26,46±1,17	29,33±0,50	51,92±1,38	7,16±0,31
<i>TNFA</i>	63,60±12,80	60,40±12,10	45,00±6,70	41,04±7,90	34,70 ± 8,80	70,60±8,40

Визначення рівня відносного вмісту метильованої ДНК гена *GHSR* показало аналогічні з геном *SFRP2* (див. табл. 1) тенденції, тобто кількісний вміст метильованої ДНК гена *GHSR* збільшувався в залежності від морфологічної диференціації ГПЕ. У пацієток з ПНГЕ цей показник дорівнював (11,48±0,22) % ($p<0,05$) і був найнижчим серед результатів пацієток основних груп: у жінок із ПАГЕ – (26,46±1,17) % ($p<0,05$), у обстежених групи КНГЕ – (15,57±0,28) % ($p<0,05$), у пацієток з КАГЕ – (29,33±0,50) % ($p<0,05$), у хворих на РЕ найвищий показник – (51,92±1,38) % ($p<0,05$). В контрольній групі – (7,16±0,31) % ($p<0,05$).

Відстежується пряма залежність між ступенем метилування ДНК генів *SFRP2* і *GHSR* та морфологічною стадією патології ендометрія: найменша – у пацієток із неатиповою гіперплазією ендометрія: ПНГЕ та КНГЕ, найвища – у хворих на РЕ (рис. 2).

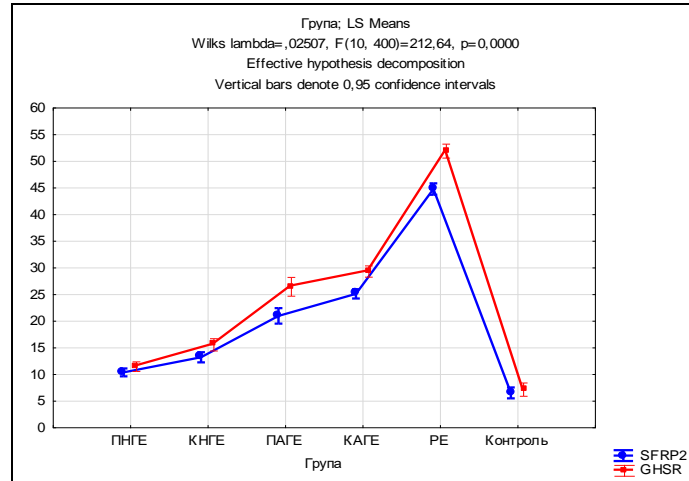


Рис. 2 Відносний вміст метильованої ДНК генів *SFRP2* і *GHSR* у пацієток з простою неатиповою гіперплазією ендометрія, комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія, простою атиповою гіперплазією ендометрія, комплексною атиповою гіперплазією ендометрія, раком ендометрія

При аналізі результатів метилування ДНК досліджуваних генів методом однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA (рис. 3, див. рис. 2) виявлено статистично значущі відмінності між групою хворих на РЕ та контрольною групою при дослідженні генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA*, що свідчить про високу інформативність методу визначення кількісного вмісту метильованої ДНК цих генів у ранній та диференційній діагностиці РЕ.

Результати дослідження статусу метилування ДНК гена *TNFA* (див. табл. 1) показали наявність епігенетичного механізму, який пов'язаний з гіпометилуванням промотору гена *TNFA*, що може призводити до активації гена *TNFA* у хворих на РЕ. Сумарний ступінь метилування промотору гена *TNFA* в досліджуваних зразках становив у пацієток з ПНГЕ ($63,6 \pm 12,8$) %, у жінок з КНГЕ – ($60,4 \pm 12,1$) % і був достовірно вищим в порівнянні з отриманими даними групи ПАГЕ та жінок з КАГЕ, де вміст метильованої ДНК дорівнював ($45,0 \pm 6,7$) та ($41,0 \pm 7,9$) % відповідно. У хворих на РЕ визначалися найнижчі показники вмісту метильованої ДНК і дорівнювали ($34,7 \pm 8,8$) %. У контрольній групі – ($70,6 \pm 8,4$) %. Зниження вмісту метильованої ДНК промотору гена *TNFA* у зразках РЕ в порівнянні зі зразками пацієток з ПНГЕ, ПАГЕ, КНГЕ, КАГЕ достовірне ($p \leq 0,01$).

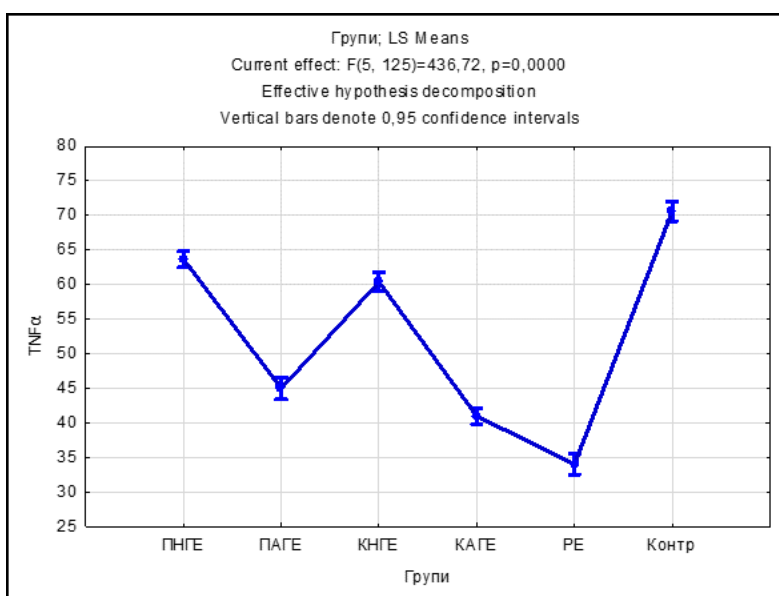


Рис. 3 Результати статистичної обробки даних відносного вмісту метильованої ДНК гена *TNFA* у пацієток основних груп та в контрольній групі методом однофакторного дисперсійного аналізу One-Way ANOVA (графічне зображення)

На відміну від результатів дослідження метилування ДНК генів *SFRP2* та *GHSR*, де аномальне метилування визначається зі схильністю до гіперметилування, що призводить до порушення епігенетичних механізмів, пов'язаних з клітинною диференціацією та проліферацією, аналіз результатів дослідження гена *TNFA*, навпаки, показав, що порушення епігенетичних механізмів (активація гена) пов'язане з гіпометилуванням промоторної ділянки гена.

У результаті проведених досліджень показано відсутність метилування ДНК у першому екзоні гена *WIF1* у всіх вивчених зразках тканини ендометрія, включаючи ПНГЕ, КНГЕ, ПАГЕ, КАГЕ, РЕ і ендометрій жінок контрольної групи. Можемо припустити, що метилування першого екзону гена *WIF1* не є патогенетичним механізмом гіперпластичних процесів і РЕ, тому визначення його якісного або кількісного складу з метою діагностики ГПЕ не є доцільним.

Результати аналізу ефективності маркерів діагностики ГПЕ (визначення кількісного вмісту метильованої ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA*) показали різну ефективність у діагностиці ГПЕ, найвища – в діагностиці РЕ. Найбільш ефективним молекулярно-генетичним маркером діагностики РЕ виявлено метилування ДНК гена *GHSR*, де чутливість методу дорівнює 0,88 (95 % ДІ 0,663–0,969) та специфічність 0,70 (95 % ДІ 0,607–0,741). Високу чутливість – 0,86 (95 % ДІ 0,598–0,974) та специфічність – 0,65 (95 % ДІ 0,567–0,689) в діагностиці аденокарциноми ендометрія виявлено при визначенні метилування ДНК гена *SFRP2*. Ефективність визначення аномального метилування ДНК гена *TNFA* в діагностиці раку тіла матки відмічається з чутливістю 0,72 (95 % ДІ 0,555–0,848), специфічністю – 0,71 (95 % ДІ 0,590–0,819). Отримані результати свідчать про доцільність використання означених методів як

молекулярно-генетичних маркерів ранньої діагностики та прогнозування перебігу ГПЕ з найвищою ефективністю в діагностиці РЕ.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 2) з метою визначення сили зв'язку між факторами ризику розвитку РЕ та рівнем метилування генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* показав, що у жінок, хворих на РЕ, виявляється високий кореляційний зв'язок між фактором ризику вік після 50 років та аномальним метилуванням генів *SFRP2* – $\varphi=0,80$ ($p<0,001$), *GHSR* – $\varphi=0,78$ ($p<0,001$) і *TNFA* – $\varphi=0,75$ ($p<0,001$).

Таблиця 2

Кореляційні показники між факторами ризику розвитку раку ендометрія і аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* (φ Крамера)

Показник	Коефіцієнт кореляції (φ Крамера)		
	<i>SFRP2</i>	<i>GHSR</i>	<i>TNFA</i>
Вік після 50 років	0,80 ($p<0,001$)	0,78 ($p<0,001$)	0,75 ($p<0,001$)
Раннє менархе	0,70 ($p<0,001$)	0,67 ($p<0,001$)	0,67 ($p<0,001$)
Ожиріння	0,61 ($p<0,001$)	0,52 ($p=0,001$)	0,52 ($p=0,001$)
Артеріальна гіпертензія	0,52 ($p=0,001$)	0,52 ($p=0,001$)	0,52 ($p=0,001$)
Спадковість	0,70 ($p<0,001$)	0,67 ($p<0,001$)	0,67 ($p<0,001$)
Цукровий діабет	0,39 ($p=0,013$)	0,35 ($p=0,03$)	0,33 ($p=0,035$)
Захворювання щитоподібної залози	0,39 ($p=0,013$)	0,35 ($p=0,03$)	0,33 ($p=0,035$)

Помірний кореляційний зв'язок проявляється між фактором ризику раннє менархе та аномальним метилуванням досліджуваних генів – *SFRP2* ($\varphi=0,70$ ($p<0,001$)), *GHSR* ($\varphi=0,67$ ($p<0,001$)), *TNFA* ($\varphi=0,70$ ($p<0,001$)). Помірна сила зв'язку кореляції визначається також між фактором ризику спадковість та аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2* ($\varphi=0,70$ ($p<0,001$)), *GHSR* ($\varphi=0,67$ ($p<0,001$)), *TNFA* ($\varphi=0,67$ ($p<0,001$)). Рівень кореляції між фактором ожиріння та аномальним метилуванням ДНК досліджуваних генів відповідає помірній силі зв'язку за шкалою Чедокка, причому найбільший коефіцієнт кореляції відмічено між фактором ризику ожиріння та аномальним метилуванням гена *SFRP2* – $\varphi=0,61$ ($p<0,001$). Дещо нижчий кореляційний зв'язок між фактором ожиріння та аномальним метилуванням ДНК генів *GHSR* і *TNFA* – $\varphi=0,52$ ($p=0,001$). Помірну кореляцію виявлено у хворих на РЕ між фактором ризику АГ та аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* з $\varphi=0,52$ ($p=0,001$).

Слабкий кореляційний зв'язок виявлено між фактором ризику цукровий діабет та аномальним метилуванням генів: *SFRP2* ($\varphi=0,39$ ($p=0,013$)), *GHSR* ($\varphi=0,35$ ($p=0,03$)), *TNFA* ($\varphi=0,33$ ($p=0,035$)). Аналогічні до попереднього аналізу результати кореляційного зв'язку та коефіцієнтів кореляції виявлено між фактором ризику наявність ЗШЗ та аномальним метилуванням ДНК досліджуваних генів.

На підставі отриманих результатів дослідження було розроблено оптимізований алгоритм ранньої діагностики та прогнозування перебігу РЕ у жінок із ГПЕ (рис. 4), що включає виявлення статистично значущих факторів ризику розвитку РЕ (вік після 50 років, спадковість, раннє менархе, пізня менопауза, ожиріння, АГ, цукровий діабет, ЗЩЗ) на етапі загальноклінічного обстеження, за наявності сонографічних критеріїв ГПЕ (товщина ендометрія більше 5 мм у жінок в менопаузі та більше 16 мм у жінок репродуктивного віку, зниження показників кутонезалежних індексів (ПІ, ІР, СДВ) в маткових артеріях) та у поєднанні з виявленням аномального метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA* допомагає виділяти групи жінок високого ризику розвитку раку тіла матки, яким рекомендовано посилений катamnестичний нагляд.

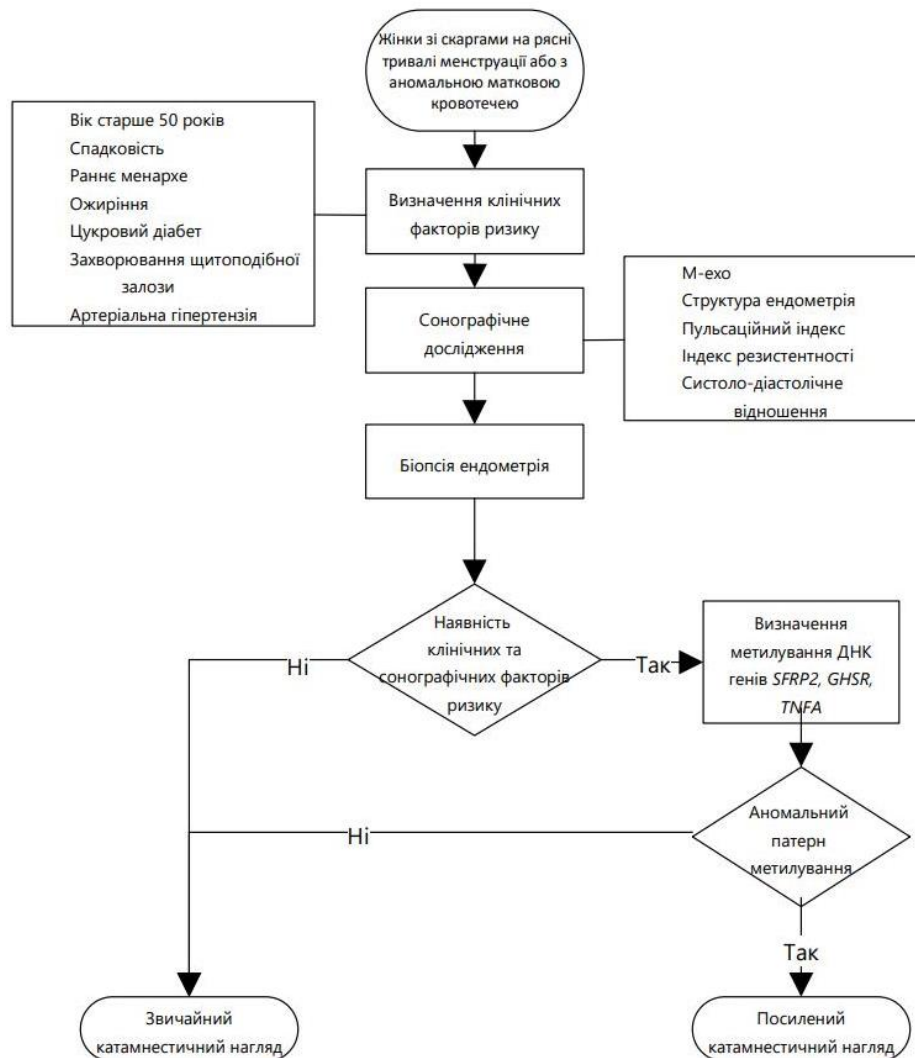


Рис. 4 Оптимізований алгоритм ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку ендометрія у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія

ВИСНОВКИ

У дисертації розв'язано актуальне завдання сучасної гінекології – підвищення ефективності ранньої та диференційної діагностики і гіперпроліферативних процесів ендометрія шляхом виявлення статистично значущих факторів ризику розвитку захворювання, визначення молекулярно-генетичних маркерів та ультрасонографічних критеріїв діагностики. Це сприяє оптимізації діагностичного етапу і дозволяє своєчасно розпочинати профілактичні та лікувальні заходи у жінок групи ризику, що дає можливість знизити захворюваність і прогресування гіперпроліферативних процесів ендометрія.

1. В результаті проведеного аналізу клініко-анамнестичних даних пацієнток з гіперпроліферативними процесами ендометрія встановлено, що статистично значущими факторами ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія є: вік після 50 років, спадковість, захворювання щитоподібної залози, ожиріння, раннє менархе, безпліддя, запальні захворювання геніталій в анамнезі, артеріальна гіпертензія, синдром полікістозних яєчників, пізня менопауза, цукровий діабет, захворювання гепатобіліарної системи. У ході статистичної обробки відібраних статистично значущих факторів ризику було вироблено три правила зв'язків методом “Association Rules” модуля інтелектуального аналізу даних Data mining для визначення ризику розвитку раку ендометрія:

– ризик розвитку раку ендометрія у жінок віком після 50 років з пізньою менопаузою становить з імовірністю 62,96 % і достовірністю 94,44 % при коефіцієнті кореляції 89,59 %;

– при асоціації спадкового фактора з пізньою менопаузою ризик виникнення раку ендометрія становить з імовірністю 59,25 % і достовірністю 88,88 %, коефіцієнт кореляції дорівнює 88,88 %;

– вік після 50 років та ожиріння/вік після 50 років і спадковість свідчать про можливість розвитку раку ендометрія з імовірністю 59,25 % і достовірністю 80,00 % при коефіцієнті кореляції 84,32 %.

2. Отримані результати дослідження свідчать про доцільність використання методу визначення статусу метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR*, *TNFA* як молекулярно-генетичного маркера ранньої діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія з найвищою ефективністю в діагностиці раку ендометрія. Ефективність методу визначення статусу метилування ДНК гена *SFRP2* має чутливість 0,86 (95 % ДІ 0,598–0,974) та специфічність 0,65 (95 % ДІ 0,567–0,689). Ефективність методу визначення аномального метилування ДНК гена *GHSR* зареєстрована з чутливістю 0,88 (95 % ДІ 0,663–0,969) та специфічністю 0,70 (95 % ДІ 0,607–0,741). Ефективність визначення аномального метилування ДНК гена *TNFA* в діагностиці раку ендометрія відмічається з 0,72 (95 % ДІ 0,555–848), специфічністю – 0,71 (95 % ДІ 0,590–0,819).

3. За результатами нашого дослідження, метилування першого екзону гена *WIF1* не є патогенетичним механізмом гіперпластичних процесів і раку ендометрія, оскільки не було виявлено його метилування в жодному

досліджуваному зразку ендометрія. Тому визначення його якісного або кількісного метилування ДНК з метою діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія не є доцільним.

4. При оцінці кровотоку в маткових артеріях шляхом проведення кольорового доплерівського картування визначено, що за наявності проліферативних змін в ендометрії достовірно є тенденція до зниження середніх значень індексів судинного опору (індекс резистентності, пульсаційний індекс, систоло-діастолічне відношення) в порівнянні з аналогічними показниками у жінок групи контролю.

5. Кореляційний аналіз з метою визначення сили зв'язку між факторами ризику розвитку раку ендометрія та рівнем метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* показав, що у жінок, хворих на рак ендометрія, виявляється високий кореляційний зв'язок між фактором вік після 50 років і аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2* – $\phi=0,80$ ($p<0,001$), *GHSR* – $\phi=0,78$ ($p<0,001$) і *TNFA* – $\phi=0,75$ ($p<0,001$). Це зумовлює доцільність оцінки статусу метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* як раннього прогностичного маркера діагностики раку ендометрія у жінок віком після 50 років.

6. Аналіз отриманих результатів визначення факторів ризику, дослідження статусу метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* та результатів доплерометрії є основою для розробки алгоритму ранньої діагностики і прогнозування перебігу раку ендометрія у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія, використання якого допоможе виявляти хворих з високим ризиком розвитку раку ендометрія, проводити серед них посилене катамнестичне спостереження та своєчасно розпочинати діагностичні та лікувально-профілактичні заходи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для ефективного ведення пацієток із ГПЕ рекомендується визначати жінок групи ризику на підставі клініко-анамнестичних даних (виявлення статистично значущих факторів) з подальшим адекватним обстеженням та лікуванням.

2. З метою підвищення ефективності діагностики ГПЕ рекомендується включати в алгоритм обстеження жінок доплерівське кольорове картування маткових артерій поряд з традиційним УЗД органів малого таза.

3. Жінкам після 50 років з ГПЕ та обтяженим спадковим, акушерсько-гінекологічним, соматичним анамнезом рекомендується включати до плану обстеження визначення статусу метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA* в ендометрії з метою ранньої діагностики та прогнозування перебігу РЕ.

4. У разі виявлення аномального метилування промотору ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* та *TNFA* у жінок із сонографічними та доплерометричними ознаками ГПЕ у поєднанні з наявністю статистично значущих факторів ризику рекомендується посилений періодичний катамнестичний нагляд у даних хворих з метою своєчасного проведення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів і запобігання прогресуванню хвороби.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Анализ метилирования гена *WIFI* у женщин с гиперпролиферативными процессами и раком эндометрия / В. Н. Запорожан, В. Г. Дубинина, В. В. Бубнов, В. Г. Маричереда, Н. Н. Рожковская, Н. А. Быкова. *Досягнення біології та медицини*. 2015. № 2 (26). С. 55–57. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).
2. The analysis of methylation of DNA promoter of *SFRP2* gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium / V. G. Marichereda, N. A. Bykova, V. V. Bubnov, G. S. Manasova, T. Y. Moskalenko, A. G. Volyanska, I. M. Shevchenko, T. M. Adamovska. *Experimental Oncology*. 2018. Vol. 40 (2). P. 109–113. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, оформлення до друку).
3. Марічереда В. Г., Бикова Н. А. Оцінка факторів ризику розвитку комплексної атипової гіперплазії ендометрія у жінок. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 4. С. 65–68. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз результатів, підготовка до друку).
4. Бикова Н. А. Оцінка факторів ризику розвитку простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрія. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. № 4. С. 584–588.
5. Assessment of significance and relation between risk factors of endometry cancer development in women with endometry hyperproliferative processes / V. G. Marichereda, N. A. Bykova, I. M. Shevchenko, A. G. Volyanska, N. M. Rozhkovska. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8 (8). P. 891–901. eISSN 2391–8306. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).
6. Marichereda V. G., Rozhkovskaya N. N., Bubnov V. V., Bykova N. A. Epigenetic mechanisms of TNF α activation in patients with cancer endometry. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8 (11). P. 606–610. eISSN 2391-8306. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).
7. Спосіб раннього прогнозування ризику розвитку рака тіла матки в жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія : пат. 10659 Україна : МПК А61В10/00, G01N33/50 / В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Н. А. Бикова, В. В. Бубнов. № 116765 2016 ; заявл. 24.10.2016 ; опубл. 12.06.2017, Бюл № 11. 4 с. (Внесок здобувача: набір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка до друку).
8. Димитрова Н. А. Ідентифікація маркерів онкотрансформації гіперпроліферативних процесів ендометрія. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали міжнар. наук. практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 115-річчю з дня народження М. О. Ясиновського (Одеса, 24–25 квіт. 2014 р.). Одеса : ОНМедУ, 2014. С. 123.
9. Запорожан В. М., Марічереда В. Г., Бубнов В. В., Димитрова Н. А. Оцінка рівня метилування генів *GHSR* і *SFRP5* при патологічних процесах ендометрія.

Клиническая онкология. 2014. № 2 (14). С. 6. (Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : тези). (Внесок здобувача: набір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка до друку).

10. Vykova N. Activity of Methylation of Genes GHSR, SFRP5 in Pathology of the Endometrium. *12-th International Congress for medical students and young doctors* (Iasi, Romania, 2–5 April 2015). Iasi, Romania, 2015. P. 50.

11. Бикова Н. А., Кашталъян Н. М. Застосування доплерометрії у діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрія. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : матеріали міжнар. наук. практик. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 150-річчю з дня народження академіка Д. К. Заболотного (Одеса, 21–22 квіт. 2016 р.). Одеса : ОНМедУ, 2016. С. 119. (Внесок здобувача: набір матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку).

12. Бикова Н. А. Оцінка метилювання промотору гена *WIF1* у хворих з гіперпроліферативними процесами ендометрія. *Клиническая онкология*. 2016. № 2 (22). С. 65. (Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практик. конф. молодих вчених. Київ, 18 берез. 2016 р.).

13. Бикова Н. А. Метилювання ДНК та його роль у диференційній діагностиці гіперпроліферативних процесів ендометрія. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)* : матеріали наук.-практик. конф з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена (Одеса, 27–28 квіт. 2017 р.). Одеса : ОНМедУ, 2017. С. 150.

14. Бикова Н. А. Фактори ризику розвитку комплексної атипової гіперплазії ендометрія у жінок = Risk factors of the development of a complex atypical endometrial Hyperplasia in women. *XVII-е чтения В. В. Подвысоцкого* : бюллетень матер. научн. конф. (Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Т. 2. Одесса : УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 17–19.

15. Марічереда В. Г., Рожковська Н. М., Бикова Н. А., Бубнов В. В. Раннє прогнозування ризику розвитку раку тіла матки у жінок із гіперпроліферативними процесами ендометрія : *Інформ. лист. № 349*. Укрмедпатентінформ, 2019. 4 с. (Внесок здобувача: набір клінічного матеріалу, оформлення інформаційного листа до друку).

АНОТАЦІЯ

Бикова Н. А. Оптимізація диференційної діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності ранньої та диференційної діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія (ГПЕ)

шляхом виявлення статистично значущих факторів ризику захворювання, визначення молекулярно-генетичних маркерів діагностики, оцінки стану кровотоку в маткових артеріях з метою оптимізації етапу діагностики патології ендометрія.

Встановлено, що статистично значущими факторами ризику розвитку ГПЕ є вік після 50 років, спадковість, раннє менархе, пізня менопауза, безпліддя, синдром полікістозних яєчників, ожиріння, запальні захворювання геніталій, захворювання щитоподібної залози, захворювання гепатобіліарної системи, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.

Виявлено, що діагностична цінність ультрасонографічного дослідження у діагностиці ГПЕ підвищується при проведенні доплерометричного обстеження маткових артерій поряд з традиційним УЗД органів малого таза.

Визначено, що метилування ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA* при ГПЕ є аномальним і змінюється відповідно до ступеня патологічних змін ГПЕ в рядку: проста неатипова гіперплазія ендометрія – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія – проста атипова гіперплазія ендометрія – комплексна атипова гіперплазія ендометрія – рак ендометрія. Операційні характеристики молекулярно-генетичних маркерів (кількісний вміст метильованої ДНК промотору генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA*) з найбільшою чутливістю та специфічністю при раку ендометрія дозволяють використовувати їх у ранній діагностиці та прогнозуванні перебігу раку ендометрія.

Встановлено, що метилування першого екзону гена *WIF1* не є патологічним механізмом, характерним для ГПЕ, тому визначення його статусу в діагностиці ГПЕ не є виправданим. В результаті проведеного кореляційного аналізу виявлено сильний кореляційний зв'язок між фактором ризику вік після 50 років і аномальним метилуванням ДНК генів *SFRP2*, *GHSR* і *TNFA*.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблено алгоритм ранньої діагностики та прогнозування перебігу раку тіла матки у жінок із ГПЕ з урахуванням статистично значущих факторів ризику, сонографічних критеріїв та молекулярно-генетичних маркерів діагностики.

Ключові слова: гіперпроліферативні процеси ендометрія, проста неатипова гіперплазія ендометрія, комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, проста атипова гіперплазія ендометрія, комплексна атипова гіперплазія ендометрія, рак ендометрія, діагностика.

АННОТАЦІЯ

Быкова Н. А. Оптимизация дифференциальной диагностики гиперпролиферативных процессов эндометрия. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

Диссертация посвящена повышению эффективности ранней и дифференциальной диагностики гиперпролиферативных процессов эндометрия (ГПЭ) путем выявления статистически значимых факторов риска заболевания, определения молекулярно-генетических маркеров диагностики, оценки состояния кровотока в маточных артериях с целью оптимизации этапа диагностики патологии эндометрия.

Установлено, что статистически значимыми факторами риска развития ГПЭ являются возраст старше 50 лет, наследственность, раннее менархе, поздняя менопауза, бесплодие, синдром поликистозных яичников, ожирение, воспалительные заболевания гениталий, заболевания щитовидной железы, заболевания гепатобилиарной системы, артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Выявлено, что диагностическая ценность ультразвукографического исследования в диагностике ГПЭ повышается при проведении доплерометрического обследования маточных артерий наряду с традиционным УЗИ органов малого таза.

Определено, что метилирование ДНК генов *SFRP2*, *GHSR* и *TNFA* при ГПЭ является аномальным и меняется в соответствии со степенью патологических изменений ГПЭ в ряду: простая неатипическая гиперплазия эндометрия – комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия – простая атипическая гиперплазия эндометрия – комплексная атипическая гиперплазия эндометрия – рак эндометрия. Операционные характеристики молекулярно-генетических маркеров (количественное содержание метилированной ДНК промотора генов *SFRP2*, *GHSR* и *TNFA*) с наибольшей чувствительностью и специфичностью при раке эндометрия позволяют использовать их в ранней диагностике и прогнозировании течения рака эндометрия.

Установлено, что метилирование первого экзона гена *WIFI* не является патологическим механизмом, характерным для ГПЭ, поэтому определение его статуса в диагностике ГПЭ не оправдано. В результате проведенного корреляционного анализа выявлена сильная корреляционная связь между фактором риска возраст старше 50 лет и аномальным метилированием ДНК генов *SFRP2*, *GHSR* и *TNFA*.

На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм ранней диагностики и прогнозирования течения рака тела матки у женщин с ГПЭ с учетом статистически значимых факторов риска, сонографических критериев и молекулярно-генетических маркеров диагностики.

Ключевые слова: гиперпролиферативные процессы эндометрия, простая неатипическая гиперплазия эндометрия, комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия, простая атипическая гиперплазия эндометрия, комплексная атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, диагностика.

ABSTRACT

Bykova N. A. Improvement of differential diagnosis of hyperproliferative processes in the endometrium. – Qualifying scientific work written as a manuscript.

A thesis for a candidate degree of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021

The thesis is devoted to the increase of effectiveness of early and differential diagnosis of hyperproliferative processes of the endometrium (HPE) by revealing statistically significant risk factors of the disease, determination of molecular genetic markers of the diagnosis, assessment of the condition of the blood flow in the uterine arteries for the improvement of diagnostic measures of endometrial pathology.

It is established that statistically significant risk factors for the development of HPE are age over 50 years, heredity, early menarche, late menopause, infertility, polycystic ovary syndrome, obesity, inflammatory genital diseases, thyroid diseases, diseases of the hepatobiliary system, arterial hypertension, diabetes mellitus.

It was found that the diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of HPE increases during Doppler examination of the uterine arteries along with traditional pelvic ultrasound.

It was determined that the DNA methylation of *SFRP2*, *GHSR* and *TNFA* genes in HPE is abnormal and changed according to the degree of the pathological changes in HPE in the line: simple non-atypical endometrial hyperplasia – complex non-atypical endometrial hyperplasia – simple atypical endometrial hyperplasia – complex atypical endometrial hyperplasia – endometrial cancer. The operative characteristics of the molecular genetic markers (quantitative content of methylated DNA of the promoter of *SFRP2*, *GHSR* and *TNFA* genes) with the highest sensitivity and specificity in endometrial cancer allow their use in early diagnosis and prediction of endometrial cancer.

It has been established that methylation of the first exon of the *WIFI* gene is not a pathological mechanism characteristic of HPE, so determining its status in the diagnosis of HPE is not justified. The correlation analysis revealed a strong correlation between the risk factor aged over 50 years and abnormal DNA methylation of *SFRP2*, *GHSR* and *TNFA* genes.

Based on the results obtained of the study, an algorithm for early diagnosis and prediction of uterine cancer in women with HPE was elaborated, taking into account statistically significant risk factors, sonographic criteria and molecular genetic markers of the diagnosis.

Key words: hyperproliferative processes in the endometrium, simple non-atypical endometrial hyperplasia, complex non-atypical endometrial hyperplasia, simple atypical endometrial hyperplasia, complex atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, diagnosis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
ВШ	– відношення шансів
ГПЕ	– гіперпроліферативні процеси ендометрія
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ДІ	– довірчий інтервал
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
ЗГБС	– захворювання гепатобіліарної системи
ЗЗГ	– запальні захворювання геніталій
ЗЩЗ	– захворювання щитоподібної залози
ІР	– індекс резистентності
КАГЕ	– комплексна атипова гіперплазія ендометрія
КНГЕ	– комплексна неатипова гіперплазія ендометрія
НКР	– неполіпозний колоректальний рак
ОНМедУ	– Одеський національний медичний університет
ПАГЕ	– проста атипова гіперплазія ендометрія
ПІ	– пульсаційний індекс
ПНГЕ	– проста неатипова гіперплазія ендометрія
РЕ	– рак ендометрія
СДВ	– систоло-діастолічне відношення
СПКЯ	– синдром полікістозних яєчників
УЗД	– ультразвукове дослідження

Підписано до друку 05.04.2021. Формат 60 84/16.
Папір офсетний. Друк ризографічний. Ум.друк арк. 0,9
Тираж 100. Зам. № 224

«Рекламно производственное предприятие
«ЭкспрессРеклама»
м. Одеса, вул. Пастера, 26
тел.: 723-69-74 e-mail:expressreklama1@ukr.net;

