

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

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОНЧАРЕНКО ГАННА ЮРІЇВНА

УДК 618.14-007.215-053.87-076/078

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

14.03.02 – патологічна анатомія

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

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

Науковий керівник: Ситнікова Варвара Олександрівна, доктор медичних наук,
професор.

Одеса-2019

АННОТАЦІЯ

Гончаренко Г.Ю. Морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та доктора філософії за спеціальністю 14.03.02 «Патологічна анатомія» (22-Охорона здоров'я). – Одеський національний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2019.

Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2019.

Встановлення ланок патогенезу аденоміозу (АМ) у жінок в постменопаузі є перспективним, так як дозволяє уточнити механізми гормональних змін і вирішити питання, пов'язані з АМ у жінок репродуктивного віку. У жінок в постменопаузі на фоні згасання функції яєчників, зважаючи на гормональну залежність фокусів АМ, очікують інволюцію ендометриодних вогнищ. Однак у жінок в постменопаузі виявлено не тільки прогресування та рецидив патологічних вогнищ, а вперше діагностований АМ. Встановлення окремих ланок патогенезу АМ, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології репродуктивної системи, у жінок постклімактеричного періоду дозволить сформувати групи ризику АМ жінок репродуктивного віку. У жінок з АМ в постменопаузі – високий ризик супутньої патології ендометрію. Досліджуючи цих жінок, можна давати теоретичну основу для прогнозування розвитку АМ і ризику супутньої патології жіночої статеві системи, формуванню превентивних мір у груп ахризиків і розуміння патогенезу внутрішнього ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

Дисертацію присвячено встановленню ролі стероїдних рецепторів у патогенезі АМ за наявності супутньої патології ендометрію в постменопаузі. В основу роботи покладено результати комплексного дослідження видалених маток з придатками 87 жінок постменопаузального періоду з АМ із супутньою патологією і без патологічних змін та 30 жінок з віковими змінами, але без АМ.

Усі жінки перебували на обстеженні та лікуванні в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету протягом 2015–2018 рр.

Випадки розділені на 4 групи залежно від наявності АМ і фонової патології (ендометріальна карцинома ендометрію (ЕКЕ) і гіперплазія ендометрію (ГПЕ)): 1) 27 жінок з АМ і ГПЕ; 2) 30 жінок з АМ і ЕКЕ; 3) 30 жінок з АМ і віковими змінами в ендометрії; 4) 30 жінок з віковими змінами без АМ (група порівняння). Забарвлення зрізів відібраних фрагментів досліджуваного матеріалу здійснювалося за стандартною методикою гематоксиліном і еозином (готовими розчинами гематоксиліну Майєра і еозину виробництва БіоОптика, Італія). Імуногістохімічна реакція проводилась з використанням комерційної імуногістохімічної системи LSAB2 SystemHRP (Дако, США). Як первинні антитіла застосовувались: Estrogen Receptor клон SP1 (титр 1:400, Lab Vision Corporation, США), Progesterone Receptor клон YR85 (титр 1:200, Lab Vision Corporation, США), Androgen Receptor клон AR411 (титр 1:100, Дако, Данія). Статистична обробка проводилась із застосуванням методів варіаційної та кореляційної статистики.

В ході дослідження встановлено, що більшість досліджуваних жінок (91,95%) на момент проведення оперативного втручання з приводу екстирпації матки з придатками перебували у віці до 69 років включно. Групу з АМ і ГПЕ в основному становили пацієнтки у віці до 60 років, а групу з АМ і ЕКЕ – від 60 до 69 років.

У постменопаузі у жінок з АМ дифузний фіброматоз діагностований більш ніж у 25% і міома матки – більш ніж у 20,0% випадків. Найвищий ризик наявності супутньої патології міометрію у жінок з АМ і ГПЕ (у кожній другій пацієнтки з АМ і ГПЕ діагностовано міому матки).

Встановлено переважання експресії ER у еутопічному ендометрії за наявності АМ і гіперпластичних процесів порівняно з групою порівняння ($p < 0,01$). Вищий рівень експресії ER характерний для епітелію ендометрія з ГПЕ ($7,33 \pm 0,31$) і ЕКЕ ($6,2 \pm 0,71$) ніж для ендометрія з атрофічними змінами за

наявності АМ ($4,43 \pm 0,77$). При аналізі результатів ІГХ реакції з естрогеновими маркерами в еутопічному ендометрії з ЕКЕ виявлено збільшення рецепторної активності від G3 до G1 ЕКЕ. В стромі вища активність ER виявлена за ГПЕ ($7,15 \pm 0,27$) ніж за атрофічних змін ($4,57 \pm 0,74$) і ЕКЕ ($4,17 \pm 0,6$). Встановлено, що в епітелії вогнищ внутрішнього ендометріозу нижчі показники експресії ER були за атрофії ендометрію ($3,43 \pm 1,07$) ніж у фокусах АМ за ЕКЕ ($4,67 \pm 0,53$) і ГПЕ ($5,15 \pm 0,73$). В стромі фокусів АМ експресія ER вища за ГПЕ ($5,52 \pm 0,63$) ніж за ЕКЕ ($3,8 \pm 0,60$) і атрофії ($4,43 \pm 0,79$). Чим вищим був рівень диференціації клітин ЕКЕ, тим вищою була естрогенова активність, як в ендометрії за ЕКЕ, так і у фокусах ендометріодних гетеротопій. Отже, вищим показникам активності ER еутопічного ендометрію відповідають вищі показники експресії ER в ендометріодних вогнищах, що підтверджується наявністю прямого як середнього, так і високого та дуже високого стійкого кореляційного зв'язку між показниками експресії ER в еутопічному та ектопічному ендометріях за ЕКЕ (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r=0,74$ та поширеності забарвлення $r=0,91$ у стромальному – $r=0,73$ і $r=0,8$ відповідно). Подібна тенденція виявлена і в еутопічному ендометрії інших груп досліджуваних жінок. Встановлено прямий кореляційний зв'язок, як помірний нестійкий за мінімальних значень, так і дуже високий стійкий – за максимальних значень r , між показниками експресії компонентів еутопічного ендометрію і вогнищ АМ (в залозах між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,74$, $r_{\max}=0,81$, та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,9$; в стромі - $r_{\min}=0,71$, $r_{\max}=0,85$ і $r_{\min}=0,62$, $r_{\max}=0,83$, відповідно)

У жінок у постменопаузі продукція естрогенів клітинами яєчників значно падає незалежно від наявності АМ або гіперпластичних процесів в ендометрії.

Активність PR в еутопічному ендометрії знижується від простої неатипової до комплексної атипової ГПЕ, а у пацієнок з АМ і ЕКЕ – по мірі зниження ступеню диференціації клітин ЕКЕ (від G1 до G3 ЕКЕ). рецепторна активність PR різнилася у еутопічному ендометрії залежно від наявності АМ. Пацієнтки з атрофією і АМ мали вищі бали експресії PR у еутопічному

ендометрії ніж жінки групи порівняння. У групі порівняння виявлені мінімальні середні бали експресії рецепторного апарату залозистих ($3,0 \pm 0,97$) і стромальних ($3,1 \pm 0,87$) клітин до прогестеронових маркерів.

Аналіз результатів ІГХ дослідження підтвердив збереження експресивної активності PR фокусів АМ в постменопаузі, як епітеліальними, так і стромальними клітинами незалежно від супутньої патології. У всіх трьох групах жінок з АМ виявлено позитивні ІГХ реакції з маркерами до прогестерону у клітинах внутрішнього ендометріюзу як в залозистому (за ГПЕ середній сумарний бал – $4,67 \pm 0,53$; за ЕКЕ – $5,30 \pm 0,81$; за атрофії ендометрію – $1,37 \pm 0,60$), так і в стромальному (за ГПЕ середній сумарний бал – $3,80 \pm 0,60$; за ЕКЕ – $5,17 \pm 0,85$; за атрофії ендометрію – $2,27 \pm 0,48$) компоненті, що без сумніву доводить гормональну залежність ендометріюїдних гетеротопій і ключову роль зазначених гормонів у виникненні та існуванні ендометріюїдних фокусів в постменопаузі.

Встановлено наявність у більшості груп жінок з АМ прямого стійкого кореляційного зв'язку за показниками експресії PR між компонентами еу- та ектопічного ендометріїв (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66, r_{\max}=0,81$ та поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51, r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69, r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68, r_{\max}=0,73$ відповідно). Отже, ендометріюїдні вогнища є автономною структурою, володіють певним прогестероновим потенціалом і здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрію, у вигляді стимуляції PR, зберігаючи свою незалежність від зворотнього впливу еутопічного ендометрію.

У тканині яєчників у жінок в постменопаузі, спостерігалось зниження прогестеронсинтезуючої функції яєчників, що підтверджувалося мінімальними та низькими показниками активності PR.

При порівнянні балів експресивної ERi PR еутопічного та ектопічного ендометріїв відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$). Виняток становлять жінки групи з АМ і ГПЕ, де спостерігається достовірне переважання сумарних балів експресії PR у клітинах еутопічного ендометрію над ектопічним

(у залозах: $7,15 \pm 0,29$ проти $7,15 \pm 0,29$; в стромі: $7,3 \pm 0,36$ проти $6,26 \pm 0,62$) ($p < 0,01$).

В ході проведеного дослідження отримані мінімальні показники, а інколи і повна відсутність, рецепторної експресії AR у еутопічному та ектопічному ендометріях за наявності АМ. Показано відсутність андрогенового потенціалу вогнищ АМ і їхнього впливу на рівень AR у еутопічному ендометрії.

Результати проведеного дослідження свідчать про збереження позитивної експресії AR яєчників у постменопаузі, що відіграє провідну роль у патогенезі АМ, як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

Таким чином, вогнища АМ можна розглядати як автономне джерело продукції естрогенових і прогестеронових гормонів. Яєчники здійснюють безпосередній вплив на синтез прогестеронів і опосередкований – на синтез естрогенів. Ендометріюїдні вогнища, в свою чергу, стимулюють наявність позитивної естрогенової та меншою мірою прогестеронової експресії в еутопічному ендометрії.

Ключові слова: аденоміоз, постменопауза, естрогенові, прогестеронові, андрогенові рецептори.

SUMMARY

Goncharenko G.Yu. Morphological features of adenomyosis in the postmenopausal period. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for the degree of a candidate of medical sciences and doctor of philosophy in specialty 14.03.02 "Pathological anatomy" (22-Health Protection). – Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2019.

Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The establishment of links in the pathogenesis of adenomyosis (AM) in the postmenopausal women is prospective, since it allows to clarify the mechanisms of hormonal changes and to solve issues associated with AM in women of the

reproductive age. The involution of the endometrium foci is expected in postmenopausal women against the background of the extinction of the ovarian function, due to the hormonal dependence of AM focal spots. However, in the postmenopausal women, not only the progression and relapse of pathological foci were detected, but also first diagnosed AM was revealed. The establishment of individual parts of the AM pathogenesis, both in the isolated form and in the presence of concomitant reproductive system pathology in women of the postclimacteric period will allow formation of AM risk groups of women of the reproductive age. The women with AM have a high risk of concomitant endometriosis. While examining these women, one can give a theoretical basis for predicting the development of AM and the risk of concomitant pathology of the female reproductive system, the formation of preventive measures in risk groups and understanding the pathogenesis of internal endometriosis in women of the reproductive age.

The thesis is devoted to the establishment of the role of steroid receptors in the pathogenesis of AM in the presence of concomitant endometrium pathology in postmenopause. The work is based on the results of a comprehensive study of the removed uteri with appendages of 87 women in a post-menopausal period with AM with concomitant pathology and pathologic changes and 30 women with age-related changes, but without AM. All women were examined and treated at the Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University during 2015-2018.

The cases are divided into 4 groups depending on the presence of AM and background pathology (endometrial carcinoma of the endometrium (ECE) and endometrial hyperplasia (EHP)): 1) 27 women with AM and EHP; 2) 30 women with AM and ECE; 3) 30 women with AM and age-related changes in the endometrium; 4) 30 women with age-related changes without AM (comparison group). Staining of the sections of the selected fragments of the test material was carried out according to the standard method of hematoxylinum and eosin (prepared solutions of Meyer's hematoxylin and eosin produced by Biopotics, Italy). Immunohistochemical reaction was carried out using the commercial immunohistochemical system LSAB2

SystemHRP (Dako, USA). The primary antibodies were: Estrogen Receptor Clone SP1 (titre 1: 400, LabVision Corporation, USA), Progesterone Receptor clone YR85 (titre 1: 200, LabVision Corporation, USA), Androgen Receptor clone AR411 (titre 1: 100, Dako, Denmark). Statistical treatment was performed using methods of variation and correlation statistics.

In the course of the study, it was found that most of the women under study (91.95%) were aged up to 69 years inclusively at the time of surgical intervention for extirpation of the uterus with appendages. The group with AM and EHP basically consisted of the patients under the age of 60, and the group with AM and ECE – from 60 to 69 years.

In the postmenopausal women with AM, diffuse fibromatosis is diagnosed in more than 25% and uterine fibroids - in more than 20.0% of cases. The highest risk of the presence of concomitant myometrium pathology in women with AM and EHP (in each second patient with AM and EHP myoma in the uterus was diagnosed).

The prevalence of ER expression in the eutopic endometrium with AM and hyperplastic processes was found to be comparable to that of the comparison group ($p < 0.01$). The highest expression level of ER is characteristic of the epithelium of the endometrium with EHP (7.33 ± 0.31) and ECE (6.2 ± 0.71) than of the endometrium with atrophic changes in the presence of AM (4.43 ± 0.77). While analyzing of the results of the IHC reaction with estrogenic markers in the eutopic endometrium with ECE, there was revealed increased receptor activity from G3 to G1 ECE. In the stroma, the higher activity of ER was detected due to EHP (7.15 ± 0.27) than atrophic changes (4.57 ± 0.74) and ECE (4.17 ± 0.6). It was found that in the epithelium of the focal spots of internal endometriosis, the lower ER expression rates were because of endometrial atrophy (3.43 ± 1.07) than in the AM foci due to ECE (4.67 ± 0.53) and EHP (5.15 ± 0.73). In the stoma of the AM foci, the expression of ER is higher because of EHP (5.52 ± 0.63) than ECE (3.8 ± 0.60) and atrophy (4.43 ± 0.79). The higher the differentiation level of ECE cells, the higher was the estrogen activity, both in the endometrial due to ECE, and in the foci of endometrial heterotopy. Hence, the highest rates of ER activity in the eutopic endometrium correspond to

highest expression rates of ER in the endometrium foci, which is confirmed by the presence of a direct, both medium and high and very high stable correlation between the expression of ER in the eutopic and ectopic endometria due to ECE (in the glandular component between intensity indices $r = 0.74$ and staining prevalence $r = 0.9$ and in the stromal – $r = 0.73$ and $r = 0.8$, respectively). A similar tendency was also observed in the eutopic endometrium of other groups of women under study. A direct correlation relationship was established as a moderate unstable with minimum values of r , and a very high stable - for the maximum values of r , between the expressions of the components of eutopic endometrium and AM foci (in the glands between the intensity indices $r_{min} = 0.74$, $r_{max} = 0.81$, and $r_{min} = 0.69$, $r_{max} = 0.9$; in stroma $r_{min} = 0.71$, $r_{max} = 0.85$ and $r_{min} = 0.62$, $r_{max} = 0.83$, respectively)

In the postmenopausal women, estrogen production by the ovarian cells drops significantly regardless of the presence of AM or hyperplastic processes in the endometrium.

The activity of PR in the eutopic endometrium is reduced from simple non-atypical to complex atypical EHP, and in the patients with AM and ECE, as the degree of differentiation of ECE cells decreases (from G1 to G3 ECE). The receptor activity of PR was different in the eutopic endometrium depending on the presence of AM. The patients with atrophy and AM had higher RP expression score in eutopic endometrium than women in the comparison group. In the comparison group, the minimal mean scores for the expression of the receptor apparatus of the glandular (3.0 ± 0.97) and stromal (3.1 ± 0.87) cells to progesterone markers were revealed.

The analysis of the results of the IHC study confirmed the preservation of the expressive activity of the PR AM focal spots in the postmenopausal epithelial and stromal cells regardless of concomitant pathology. In all three groups of women with AM, positive IHC reactions with markers to progesterone in the cells of the internal endometriosis were found in the glandular (in EHP the average total score was 4.67 ± 0.53 , in ECE - 5.30 ± 0.81 , in atrophy endometrium - 1.37 ± 0.60) and in the stromal (in EHP, the average total score is 3.80 ± 0.60 , in ECE – 5.17 ± 0.85 , in the endometrium atrophy – 2.27 ± 0.48) component, which undoubtedly proves the

hormonal dependence of endometrial heterotypes and the key role of these hormones in the occurrence and existence of endometrial focal spots in the postmenopausal period.

It was established that in most groups of women with AM direct stable correlation between the indices of PR expression between the components of eu- and ectopic endometrium (in the glandular component between the intensity indices $r_{\min} = 0.66$, $r_{\max} = 0.81$ and the prevalence of staining $r_{\min} = 0.51$, $r_{\max} = 0.88$, in the stromal component – $r_{\min} = 0.69$, $r_{\max} = 0.79$ and $r_{\min} = 0.68$, $r_{\max} = 0.73$, respectively). Consequently, the endometrioid foci are autonomous structure, have a certain progesterone potential and have a regulatory effect on eutopic endometrium, in the form of PR stimulation, while maintaining its independence from the reversible influence of eutopic endometrium.

In the ovarian tissue of the postmenopausal women, there was a decrease in progesterone of the ovarian intrinsic function, which was confirmed by the minimum and low activity of PR indices.

When comparing the scores of expressive ER and PR eutopic and ectopic endometria, no differences were found between the indices ($p > 0.05$). The exception is the women of the group with AM and EHP, where there is a significant prevalence of total scores of PR expression in the eutopic endometrial cells over ectopic (in the glands: 7.15 ± 0.29 versus 7.15 ± 0.29 , in the stroma: 7.3 ± 0.36 vs. 6.26 ± 0.62) ($p < 0.01$).

In the course of the study, we obtained the minimal indices and sometimes the complete lack of AR receptor expression in the eutopic and ectopic endometrium in the presence of AM. The absence of the androgen potential of AM foci and their influence on the level of AR of the eutopian endometrium is shown.

The results of the conducted research indicate that the positive expression of AR in the ovaries in the postmenopausal period, which plays a leading role in the pathogenesis of AM, as a possible source of further synthesis of estrogens.

Thus, the AM foci can be considered as an autonomous source of production of estrogen and progesterone hormones. The ovaries have a direct effect on the synthesis

of progesterones and mediated - on the synthesis of estrogens. Endometrial foci, in turn, stimulate the presence of positive estrogen and, to a lesser extent, progesterone expression of the eutopic endometrium.

Key words: adenomyosis, postmenopause, estrogen, progesterone, androgen receptors.

Список публікацій здобувача

1. Гончаренко ГЮ. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі. *Morphologia*. 2018;12(3):51-5 [28].
2. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. *World science*. 2018June;6(34):50-53 [29].
3. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічний аналіз геніального ендометріозу. *Досягнення біології та медицини*. 2016;1(27):57-60 [30].
4. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;1(23): 148-52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26 [31].
5. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі. *Art of medicine*. 2018;3(7):123-6 [106].
(*Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних*)
6. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еутопічного і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. *Досягнення біології та медицини*. 2017;1(29):49-53 [107]. (*Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці даних архівного матеріалу та узагальненні отриманих даних*)
7. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі.

- Science Review. 2018 Feb;2(9):58-60 [108]. (*Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних*)
8. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнок у постменопаузі. Патологія. 2016;3(38):73-8 [109]. (*Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних*)
9. Honcharenko GY, Sitnikova VA, Rosha LG. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science. 2017;6:34-40 [158]. (*Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці даних архівного матеріалу та узагальненні отриманих даних*)
10. Honcharenko GY. The role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of concomitant endometrial pathology in postmenopause. Reports of morphology. 2019;1(25):45-54. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-07 [159].

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1 Епідеміологія та клінічна характеристика ендометріозу і аденоміозу.....	28
1.2 Історія вивчення та класифікація аденоміозу.....	31
1.3 Фактори ризику розвитку аденоміозу.....	33
1.4 Теорії виникнення ендометріозу і аденоміозу.....	35
1.5. Особливості порушень гормонального балансу естрогенових рецепторів за аденоміозу.....	40
1.6 Особливості порушень гормонального балансу прогестеронових рецепторів за аденоміозу.....	43
1.7 Особливості порушень гормонального балансу андрогенових рецепторів за аденоміозу.....	46
1.8 Аденоміоз у постменопаузі.....	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1 Матеріали дослідження.....	52
2.2 Методи дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3 СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ ШИЙКИ МАТКИ, МІОМЕТРІЯ ТА ПРИДАТКІВ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ В ПОСТМЕНОПАУЗІ.....	63
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ І ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ.....	67
4.1 Патогістологічне дослідження ендометрія жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія.....	67
4.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія.....	69

4.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності гіперплазії ендометрію.....	74
4.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності гіперплазії ендометрію.....	76
4.5 Патогістологічні особливості міометрія поза зоною аденоміозу у пацієнок з гіперплазією ендометрія.....	80
4.6 Імуногістохімічне дослідження міометрія за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія.....	80
4.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія.....	82
4.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і гіперплазії едометрія.....	83
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ І ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ КАРЦИНОМИ.....	
5.1 Патогістологічне дослідження ендометрія за наявності ендометріальної карциноми ендометрія.....	86
5.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія	88
5.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності ендометріальної карциноми ендометрія.....	92
5.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності ендометріальної карциноми ендометрія.....	93
5.5 Патогістологічні особливості міометрія поза зоною аденоміозу у пацієнок з ендометріальною карциномою.....	97
5.6 Імуногістохімічне дослідження міометрія за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми.....	98
5.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок з аденоміозом і ендометріальною карциною.....	99

5.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія.....	100
РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ І АТРОФІЇ ЕНДОМЕТРІЮ.....	104
6.1 Патогістологічне дослідження ендометрія за наявності аденоміозу та атрофії ендометрія.....	104
6.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія.....	105
6.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності атрофії ендометрія.....	108
6.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності атрофії ендометрія.....	108
6.5 Патогістологічні особливості міометрія поза зоною аденоміозу у пацієток з атрофією ендометрія.....	111
6.6 Імуногістохімічне дослідження міометрія за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія.....	112
6.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок з аденоміозом і атрофією ендометрія.....	114
6.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія.....	114
РОЗДІЛ 7 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ ВІКОВИХ ЗМІН В ЕНДОМЕТРІЇ (ГРУПА ПОРІВНЯННЯ).....	118
7.1 Патогістологічне дослідження ендометрія без аденоміозу і за наявності вікових змін.....	118
7.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія без аденоміозу за наявності вікових змін ендометрія.....	119

7.3 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок групи порівняння.....	120
7.4 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників у жінок групи порівняння.....	120
РОЗДІЛ 8 ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	122
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	170

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AM – аденоміоз

ГПЕ – гіперплазія ендометрія

ЕКЕ – ендометріальна карцинома ендометрія

ЕМП – епітеліально-мезенхімальний перехід

ІГХ – імуногістохімії

МЕП – мезенхімально-епітеліальний перехід

МЦР – мікроциркуляторне русло

AR–androgenic receptors

ER – estrogenic receptors

PR –progesteronic receptors

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сьогодні проблема ендометріозу та його різновиду – аденоміозу (АМ) – є досить актуальною і викликає безліч питань у представників різних медичних спеціальностей стосовно методів діагностики, ефективності застосованої терапії, профілактики захворювання [3, 7, 52, 130, 131, 145, 157]. У всьому світі на ендометріоз страждає близько 176 млн представниць жіночої статі у віці 15 – 49 років, тобто кожна 10-та жінка репродуктивного віку [3, 7, 52].

Найчастіша форма ендометріозу – аденоміоз, який становить 70 – 80 % усіх випадків ендометріозу [35, 62, 63, 146, 170, 178]. Перважно страждають жінки репродуктивного віку [5, 21, 44, 135, 147, 162]. Однак дане захворювання не оминуло жінок у постменопаузі, поширеність серед яких сягає 3,2 % [11, 44, 130].

Аденоміоз має медико-соціальний характер, завдаючи значної шкоди репродуктивному, фізичному і психічному здоров'ю жінки. Виснажливий тазовий біль, тривалі маткові кровотечі, диспареунія, безплідність, психічні порушення заважають повноцінній реалізації жінки у різних сферах життя [3, 7, 35, 89, 146, 168].

Висока частота зазначеної патології у жінок усіх вікових категорій вказує на необхідність дослідження деяких аспектів цієї проблеми: пізня діагностика, недостатня ефективність гормональної терапії і, як наслідок, вимушеність застосування хірургічних методів, відсутність необхідної профілактики, наявність рецидивів [3, 7, 64, 84, 162, 171]. Для вирішення цих та інших питань, пов'язаних з вказаною патологією, необхідно дослідити особливості патогенезу захворювання як ключового моменту становлення будь-якого патологічного процесу. Без сумніву, провідну роль у розвитку цієї патології відіграють гормональні та імунологічні порушення [3, 7, 52, 88, 130, 131]. Гормональна теорія є досить цікавою і обґрунтованою, оскільки може пояснити виникнення та існування ендометріюїдних вогнищ внаслідок ендокринних порушень в

організмі. Особливу увагу привертають випадки внутрішнього ендометріозу у жінок постменопаузального вікового періоду, оскільки цей період супроводжується згасанням функції яєчників: не виробляється естроген прогестерон і зменшується секреція прогестерону. Це вказує на недосконалість гормональної теорії і наявність прогалин у визначенні ланок патогенезу АМ.

Визначення імуногістохімічних (ІГХ) показників експресії рецепторів еутопічного та ектопічного ендометріїв надає можливість зрозуміти механізми виникнення і прогресування ендометріїдної хвороби. Не існує єдиного погляду на прояв активності рецепторного апарату ектопічних вогнищ, проте думки всіх авторів збігаються в одному: стромальний та епітеліальний компоненти еутопічного ендометрія за наявності ендометріозу відрізняються від таких у здорових жінок за будовою, рівнем активності процесів проліферації, інвазії, апоптозу, неоангіогенезу, функціонуванням протеолітичної системи [12, 86, 88, 130, 159].

Найперспективнішим напрямом у вивченні етіології й патогенезу ендометріозу вважається дослідження молекулярно-біологічних особливостей еутопічного й ектопічного ендометрія – експресії рецепторів естрогенів і прогестерону, маркерів проліферації, апоптозу, адгезії, ангіогенезу, клітинної інвазії [12, 86, 88, 130, 139, 159, 161].

Усі відомі сьогодні роботи з вивчення зазначеної патології націлені на визначення рівня експресії рецепторів фокусів ендометріозу, зокрема АМ, у жінок репродуктивного і пременопаузального віку [38, 62, 116.]. Рецепторний апарат ендометріїдних вогнищ у жінок у постменопаузі та кореляції між ектопічним і еутопічним ендометрієм залишаються маловивченими. Зважаючи на зростання тривалості життя, жінки перебувають в постменопаузі більше третини свого життя [135]. Існує кілька причин низької зацікавленості АМ у пацієнток постклімактеричного періоду: 1) значна розповсюдженість АМ у жінок інших вікових категорій (репродуктивного і пременопаузального періодів); 2) проблемою внутрішнього ендометріозу займаються переважно гінекологи, здійснюючи пошук нових способів діагностики і терапії даного

захворювання. Однак саме патогенез є ключовою складовою існування будь-якою патології, а встановлення основних його ланок допоможе у профілактиці, діагностиці та лікуванні АМ.

Вивчення АМ у жінок постменопаузального періоду є цікавим і перспективним, тому що дозволить більш ретельно вивчити складні механізми гормональних змін та їхню роль у патогенезі внутрішнього ендометріозу, а більша практична доступність патогістологічних препаратів видалених маток у даної вікової групи, ніж у пацієнок репродуктивного віку, дає змогу детально вивчити рецепторний апарат і локальні перетворення у матці. Крім того, у зазначеної категорії жінок більш широкий діапазон супутньої патології статевої системи, що, безумовно, впливає на розвиток даного захворювання. Встановлення окремих ланок патогенезу АМ, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології репродуктивної системи, у жінок постклімактеричного періоду допоможе кращому розумінню положень, пов'язаних з АМ у жінок репродуктивного віку.

Усе вищезазначене свідчить на користь обґрунтованості поглибленого комплексного вивчення ендометріозу у жінок в постменопаузі у поєднанні з патологічними процесами ендометрія та яєчників із залученням сучасних технологій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлений доробок є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії з секційним курсом ОНМедУ: «Оптимізація патоморфологічних досліджень з метою удосконалення діагностики, профілактики, лікування та реабілітації жінок з екстрагенітальною та генітальною патологією та ускладненнями перинатального періоду» (державний реєстраційний номер 0115U006638).

Метою дослідження є визначення ланок патогенезу з урахування особливостей рецепторного стану тканини ендометрія, яєчників і фокусів аденоміозу в хворих і здорових жінок в постменопаузі.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати медико-статистичні дані стосовно характеру уражень жінок аденоміозом у постменопаузі за результатами вивчення медичної документації пацієнток Університетської клініки Одеського національного медичного університету.
2. Дослідити стан рецепторного апарату до маркерів естрогенових рецепторіву жінок з аденоміозом за наявності гіперпластичних процесівендометріята без них упостменопаузі.
3. Дослідити стан рецепторного апарату до маркерів прогестеронових рецепторіву жінок з аденоміозом за наявності гіперпластичних процесів ендометрія та без таких у постменопаузі.
4. Дослідити стан рецепторного апарату до маркерів андрогенових реепторів у жінок з аденоміозомза наявності гіперпластичних процесів ендометрія та без них у постменопаузі.
5. Визначити роль естрогенових, прогестеронових і андрогенових гормонів в патогенезі АМ в постменопаузі.

Об'єкт дослідження –АМ у жінок в постменопаузі.

Предмет дослідження –морфологічні зміни ендометрія, міометрія та яєчників за наявності АМ у жінок в постменопаузі.

Методи дослідження: патогістологічні, імуногістохімічні,статистичні.

Обробка досліджуваного матеріалу для патогістологічного дослідження здійснювалася за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою – забарвлення гематоксиліном і еозином з метою встановлення морфологічних особливостей еутопічного ендометрія, вогнищ АМ і яєчників у жінок з АМ в постменопаузі.

Для ІГХ дослідження використана комерційна імуногістохімічна система LSAB2 System HRP (Dako, США). Як первинні антитіла застосовано антитіла до естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів з метою оцінки активності рецепторного апарату статевої системи у жінок з АМ в постменопаузі.

Усі обчислення проводилися на персональному комп'ютері "ASUS K501" з операційною системою Windows XP, пакетом програм "Microsoft Office" та програмними засобами SPSS for Windows v.7.5.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі показано, що хворі на АМ становлять групи ризику розвитку фіброматозу і міоми матки. У постменопаузі дифузний фіброматоз спостерігається у кожної другої пацієнтки з АМ і ендометріальною карциномою ендометрія (ЕКЕ) або гіперплазією ендометрія (ГПЕ) і у кожної четвертої з атрофічними змінами в ендометрії і АМ, а міома матки – більш ніж у 20,0 % жінок з АМ.

На клінічному матеріалі доповнені й уточнені існуючі відомості щодо гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик структурних компонентів ендометрія, міометрія, вогнищ АМ та яєчників у жінок з АМ. У дисертаційній роботі вперше проведено порівняльний аналіз експресії естрогенових (ER), прогестеронових (PR) та андрогенових (AR) рецепторів між самими рецепторами у тканинах, між компонентами еу- та ектопічного ендометріїв у кожній окремій групі та між групами жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії, без гіперпластичних процесів у ендометрії і без АМ.

Показано, що компоненти еу- та ектопічного ендометріїв за наявності супутньої патології ендометрія зберігають свою естрогенову і прогестеронову активність у постменопаузі, незважаючи на пригнічення гормональної функції яєчників.

Встановлено прямий взаємозв'язок між рівнями рецепторної активності фокусів АМ і еутопічним ендометрієм. Вищим показникам активності естрогенових рецепторів еутопічного ендометрія (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за ГПЕ – $7,33 \pm 0,31$ і $7,15 \pm 0,27$, за ЕКЕ – $6,20 \pm 0,71$ і $4,17 \pm 0,60$, за атрофії – $4,43 \pm 0,77$ і $4,57 \pm 0,74$) відповідають вищі показники експресії естрогенових рецепторів у вогнищах АМ (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за ГПЕ – $5,15 \pm 0,73$ і $5,52 \pm 0,63$, за ЕКЕ – $4,67 \pm 0,53$ і $3,80 \pm 0,6$, за атрофії $3,43 \pm 1,07$ і $4,43 \pm 0,79$). Вищому рівню диференціації клітин

еутопічного ендометрія відповідає вища експресія ER як в еу-, так і в ектопічному ендометрії. Фокуси АМ характеризуються автономним ростом з певною активністю ER, що, в свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій, стимулюючи в ньому активність естрогенових рецепторів. Високі показники експресії ER в еутопічному ендометрії є вагомим приводом для очікування високої експресії цих же рецепторів і у вогнищах АМ. Аналогічна ситуація спостерігається для PR.

Показано, що вогнища АМ, володіючи певним прогестероновим потенціалом (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюїдних фокусів за ГПЕ – $6,15 \pm 0,66$ і $6,26 \pm 0,62$, за ЕКЕ – $5,30 \pm 0,81$ і $5,17 \pm 0,85$, за атрофії – $6,17 \pm 0,70$ і $6,17 \pm 0,60$), здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій у вигляді стимуляції PR. На користь цього свідчить наявність прямого кореляційного зв'язку між показниками експресії PR компонентів еутопічного ендометрія та вогнищ АМ (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Фокуси АМ зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія, що дозволяє розглядати ендометріюїдні гетеротопії як автономну систему, що володіє не тільки естрогенсинтезувальною, а і прогестеронсинтезувальною функціями.

Збереження андрогенпродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі АМ як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

Уточнені та доповнені дані про патогенетичні ланки перебігу АМ та встановлено взаємозв'язок між вогнищами ендометріозу і еутопічним ендометрієм. Запропоновано концепцію патогенезу АМ у постменопаузі як автономної системи, яка може бути джерелом продукції естрогенових і прогестеронових гормонів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані у даному дослідженні результати є теоретичною основою для проведення клінічних

розробок з діагностування АМ у жінок, у тому числі репродуктивного віку, з пошуку оптимальних способів ведення даної категорії пацієнтів.

Виявлені особливості перебігу АМ і супутньої патології ендометрія можуть бути основою для формування диспансерних груп хворих на АМ із підвищеним ризиком розвитку фіброматозу і міоми матки. Найвищий ризик розвитку патології міометрія у жінок з АМ і ГПЕ, у кожної другої пацієнтки діагностовано міому матки. За поєднаної патології матки існує вищий ризик розвитку онкопатології цього органа в перименопаузі, такі жінки становлять групу ризику за розвитком злоякісної патології матки. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, до групи ризику слід включати не тільки осіб перименопаузального, а і постменопаузального періодів. Проведення активного пошуку і виявлення жінок з АМ, міомою матки та доброякісною патологією ендометрія із зарахуванням їх до груп ризику і подальшим наглядом дозволить запобігти розвитку онкопатології матки.

Визначення рецепторного профілю до маркерів стероїдних гормонів (естрогенових і прогестеронових) дозволить клініцистам підібрати більш ефективну гормональну терапію залежно від чутливості рецепторного апарату патологічних фокусів. Зважаючи на показаний у роботі взаємозв'язок за рівнями експресії ER і PR між еутопічним ендометрієм і фокусами АМ, гістологічне та ІГХ дослідження еутопічного ендометрія допоможуть спрогнозувати перебіг АМ і підібрати більш оптимальне лікування для даної групи жінок.

Запропонована схема патогенезу АМ, згідно з якою АМ розглядається як автономна система, яка може бути джерелом продукції прогестеронових і естрогенових гормонів, дозволить розробити більш адекватні запобіжні заходи щодо рецидиву даної патології, поліпшити кінцеві результати лікування хворих. Це покращить прогноз перебігу АМ і збереже якість життя пацієнтів.

Результати дослідження патологічної анатомії фокусів АМ і супутньої патології ендометрія у постменопаузі можуть бути використані в педагогічному

процесі у вищих медичних навчальних закладах при вивченні патологічної анатомії, патологічної фізіології, акушерства і гінекології, гістології.

Результати роботи впроваджені в навчальний процес кафедр патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету (ТДМУ) ім. І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова, Івано-Франківського національного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, Харківського національного медичного університету та в практичну діяльність Одеського обласного патологоанатомічного бюро, КНП «Білгород-Дністровська міська багатoproфільна лікарня».

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно розроблено план роботи і методику проведення дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних літератури, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет дослідження. Самостійно опрацьовано первинний матеріал, проведено гістологічне, імуногістохімічне дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, порівняльний аналіз результатів гістологічного та імуногістохімічного досліджень у жінок з АМ і супутньою патологією ендометрія та жінок без аденоміозу з віковими змінами в ендометрії, сформувано основні положення та висновки роботи, написано розділи дисертації та статті, що стосувалися теми дисертації. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом з науковим керівником.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, квітень 2016р.), XIII Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку – 2016» (Вінниця, 7–8 квітня 2016 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль, 3–4 березня 2016 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 9 грудня 2016 р.), науково-практичній конференції з міжнародною

участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена (Одеса, 27–28 квітня 2017 р.), науково-практичні конференції з міжнародною участю «Сучасні практичні та теоретичні аспекти медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова (Одеса, 19–20 квітня 2018 р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 24 травня 2018 р.), X конгресі патологів України (Івано-Франківськ, Яремче, 27–28 вересня 2018 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, жовтень 2018 р.), The Third international scientific congress of scientists of Europe (Vienna, Austria, 11th January 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових статей, з яких 5 – у наукових фахових виданнях України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних (*PIHЦ, Google Scholar, "Sci-entific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), Medical Journals Links, NLM Catalog – US National Library of Medicine, CiteFactor Academic Scientific Journals, WorldCat, Index Copernicus, InfoBase Index, Journal Index, Citefactor, International Scientific Indexing, JIFACTOR, Scientific Indexing Services, International Institute of Organized Research*), 3 – у закордонних періодичних виданнях (Німеччина, Польща), у тому числі 3 – одноосібно.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 181 сторінці комп'ютерного тексту. Робота складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи», 5 розділів з результатами власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 185 джерел (обсягом 19 сторінок), з них 138 кирилицею, 47 латиницею, і додатків (обсягом 11 сторінок). Робота ілюстрована 43 таблицями, 33 рисунками з фотографіями та схемами, 16 рисунками з діаграмами.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія та клінічна характеристика ендометріозу і аденоміозу

Ендометріоз – досить розповсюджене захворювання, яке уражає приблизно 176 млн жінок [3, 7, 52,131]. За даними різних джерел, частота ендометріозу серед гінекологічної патології становить від 2 до 90% у різних категорій хворих [11]. Переважно це представниці репродуктивного віку, розповсюдженість серед яких, за даними різних авторів, становить від 12 до 59% [8, 35, 64, 90, 155]. Встановлено, що на ендометріоз страждає 5–10% жіночої популяції [111]. Епідеміологічні дослідження у США свідчать, що поширеність даного захворювання серед жінок у віці 15–49 років сягає не менше 10% [3, 7, 162]. Так, у США на ендометріоз страждає близько 5,5 млн жінок, а в Європі – 16 млн [111]. У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз посідає третє місце після запальних процесів і лейоміоми матки [11, 90, 92], а за даними окремих авторів, поступово виходить на друге місце [35]. Частота генітального ендометріозу серед оперованих гінекологічних хворих сягає 12–30 %. Відомо, що у США саме ендометріоз є причиною близько 30 % усіх гістеректомій [35, 47]. Частота виявлення зазначеної патології у пацієнок з безплідністю становить у середньому 35–44%, а інколи досягає і 48 %, з тазовими болями – у 70–71%, у поєднанні з міомою матки – у 12–88,5%, з диспареунією – у 44%, з дисменореєю – у 17%, а за іншими даними у 71–76% [34, 35]. Переважна більшість випадків представлена генітальним ендометріозом (92–94%), значно менше – екстрагенітальним ендометріозом (6–8%) [59]. За даними окремих джерел, діагноз «генітальний ендометріоз» був лапароскопічно верифікований у 53% жінок, які звернулися зі скаргами на безплідність [3, 7, 64, 147]. Кожна десята жінка репродуктивного віку хвора на ендометріоз, серед них 2/3 – у віці до 30 років, 1/5 – до 19 років [133]. За

різними даними, частота виявлення ендометріозу у жінок в постменопаузі становить 2–5% [3, 7, 11, 133].

Найчастіша форма ендометріозу – АМ (70–80 % усіх випадків ендометріозу), який характеризується появою ендометріюїдних гетеротопій в межах тіла матки [11, 34, 35, 52, 62, 93]. За даними різних джерел, розповсюдженість вогнищ ендометріюїдних гетеротопій у жінок репродуктивного віку дорівнює від 12 до 40 %, а в пременопаузі – 32% [7, 63, 162]. Поширеність АМ у постменопаузі становить 3,2% від загальної кідькості пацієнток із зазначеною патологією, а наявність функціонально активних форм внутрішнього ендометріозу не пов'язано з тривалістю постменопаузи [3, 11, 44], за даними окремих джерел цей показник сягає 15% [7]. При гістеректоміях генітальний ендометріоз гістологічно верифіковано у 20–30% випадків [92]. Діагностування АМ у доопераційному періоді – 2,6–26,0%, хоча чутливість ультразвукової діагностики і магнітно-резонансної томографії – 88–100% [131].

Жінки, які страждають на АМ, скаржаться на дисменорею (86,1 %), менорагію (42,5 %), пре- і постменопаузальні кров'яністі виділення зі статевих шляхів (35,0%), безплідність (20,0 %), біль у нижніх відділах живота (45,0%) та ділянці таза (25,0%), диспареунію (32,5%) [7, 44, 146, 157]. Наявність виснажливих менструальних кровотеч і дисменореї, порушення функції суміжних органів призводять до гістеректомії у пізньому репродуктивному віці.

Тривалі маткові кровотечі, виснажливий тазовий біль/дисменорея і безплідність супроводжуються низкою симптомів: залізодефіцитна анемія, хронічна втома, порушення сну, головний та поперековий болі, міалгія, тривога, депресивний настрій, зниження апетиту, агедонія, апатія, зниження сексуального потягу та самооцінки [7, 75, 113].

Все це, безсумнівно, негативно впливає на якість життя жінки, викликаючи психоемоціональні та поведінкові порушення: звуження сфери інтересів, фізичної, трудової, соціальної активності; фізичне та психічне виснаження; соціальна дезадаптація; концентрація уваги лише на власних больових відчуттях; зниження сексуальної функції й інтересу до статевих

відносин; порушення сімейних взаємовідносин (розлучення і відсутність сім'ї); інвалідність і втрата працездатності [3, 7, 60, 127, 152].

Медикаментозне лікування спрямоване, в першу чергу, на сповільнення росту патологічного вогнища і зменшення прояву основних клінічних симптомів. Не завжди медикаментозне лікування дає позитивні результати, і тоді єдиним виходом для таких жінок є хірургічне втручання – гістеректомія. Крім того, гістеректомію виконують жінкам, які виконали свою репродуктивну функцію, у випадках важкого клінічного перебігу захворювання (дифузна форма, АМ у поєднанні з гіперпластичними процесами в ендометрії, міомою матки, патологією шийки матки), при пухлинних формах внутрішнього ендометріозу або неможливості тривалого застосування гормональної терапії [3, 7, 146, 162]. Однак операція може двояко вплинути на життя жінки: з одного боку, симптоми АМ частково зникають і самопочуття поліпшується, а з другого – віддалені негативні наслідки (пролапс органів малого таза, нетримання сечі, дисфункція кишечника, спайкова хвороба) заважають нормалізації життя. Будучи стресогенним фактором, гістеректомія інколи призводить до розвитку емоціонального напруження, депресії, зниження самооцінки і відчуття жіночності. Однак існують дані про покращення сексуальної функції після операції, що пов'язано зі зникненням тазового болю, кровотечі і страху перед небажаною вагітністю.

Таким чином, зазначена патологія негативно впливає на фізичну, соціальну, сексуальну сфери життя жінки, спричинюючи емоціонально-афективні розлади [35, 66, 89, 118, 178].

Помічено, що у 30–70% пацієток АМ супроводжується різними формами зовнішнього генітального ендометріозу [7, 144, 170]. Наявні після хірургічного втручання з приводу зовнішнього генітального ендометріозу дисменорея, тазовий біль і безплідність можуть бути ознаками АМ, про що обов'язково має пам'ятати лікар [7, 35, 102, 162].

Досить часто АМ супроводжується наявністю поліпів ендометрія, лейоміом та ГПЕ [35, 114, 146, 168]. За даними окремих авторів, подібні

поєднання були діагностовані у 16–90% хворих на АМ, серед яких переважали залозиста гіперплазія в поєднанні з поліпами ендометрія (23,4–56,2 %), залозисті поліпи ендометрія на фоні незміненого ендометрія (12–25%); атипова гіперплазія ендометрія та аденоматозні поліпи були виявлені в 6,5–18,7 %, аденокарцинома ендометрія в 4,4–19,4% спостережень [35, 65, 85, 132]. Досі залишається відкритим питання: подібне поєднання АМ і гіперпластичної патології ендометрія є закономірним і пов'язане з наявністю спільних етіопатологічних факторів для даних патологічних станів чи випадковим у зв'язку з широкою розповсюдженістю АМ?

Поєднання АМ і міоми матки сягає 11–15% [89], а за результатами деяких вчених 50–80% [7, 35, 168]. За результатами дослідження Зотової О.А. (2013), у 31,4% обстежених жінок, яким було виконано гістеректомію, діагностовано АМ і міому матки, а у 40,4% - АМ, лейоміому матки і ГПЕ без атипії[52]. У 36% випадків фокуси АМ розцінювалися як фіброматозні вузли [89]. Не виключена можливість і злоякісної трансформації фокусів внутрішнього ендометріозу, причиною якої можуть бути різноманітні метаболічні порушення і поєднані форми ураження[3, 7, 77, 90, 147].

Розвиток аденокарциноми з АМ – вкрай рідкісне явище. У ході дослідження Koshiyama і etal. виявлено лише 4 випадки серед 564 оперованих пацієток (0,74%) з 1981 по 2001 рр. [7]. Таким чином, на практиці справжня малігнізація малоймовірна, а от частота поєднання АМ зі злоякісними новоутвореннями жіночої репродуктивної системи має високі показники – 1,2–17,8% хворих [3, 35, 64, 77, 146].

1.2 Історія вивчення та класифікація аденоміозу

Протягом багатьох років залишаються актуальними проблеми етіології та патогенезу ендометріозу й аденоміозу. Не має однозначної думки з приводу особливостей розвитку даних захворювань, хоча перші згадки про ендометріоз сягають ще періоду до до нашої ери. За твердженням Sanfilippo J.S.(1994), в

єгипетських папірусах, датованих 1600 р. до нашої ери, описані патологічні зміни, властиві ендометріозу [3]. Перший же випадок АМ був описаний Carl von Rokitansky (1860) у вигляді «шоколадних кіст» в міометрії і названий «залозистою цистосаркомою матки». Цей випадок пізніше дістав назву «аденоміома». Проте пошук літератури вказує на окремі випадки, оприлюднені німецьким лікарем Daniel Schron (1690), що за описом вказують на ендометріоз і АМ [3, 140]. А в 1892 р. Blair Bell запропонував термін «ендометріоз» [3]. Термін «аденоміоз» був запропонований у 1925 р. O. Frank [92].

Значний внесок у вивчення ендометріозу зробив John A. Sampson. Знайшовши під час операції у жінки на очеревині та яєчниках «кровоточиві вогнища», аналогічні еутопічному ендометрію, він висловив ідею, що наявність ендометріальних клітин поза порожниною матки пов'язана з трубною регургітацією і розповсюдженням менструального викиду. Таким чином, в 1927 р. з'явилася імплантаційна теорія розвитку ендометріозу [3, 131, 140]. Існує думка, що АМ, зовнішній генітальний і екстрагенітальний ендометріоз різняться за походженням і морфологічною структурою. Вчені схильні вважати внутрішній ендометріоз матки самостійним захворюванням, застосовуючи термін «аденоміоз», а не «ендометріоз». Клінічні прояви, діагностика, лікування, профілактика відрізняються від таких при інших формах ендометріозу. Найбільш вдалим є визначення АМ, запропоноване Bird (1972): «Аденоміоз – доброякісне розростання ендометрія в міометрії, яке мікроскопічно являє собою ектопічне вогнище залоз і стромы ендометрію, оточене гіпертрофованим і гіперплазованим міометрієм» [13, 92, 131].

Сьогодні існує понад 10 класифікацій едометріозу. Традиційно ендометріоз ділять на генітальний (внутрішні та зовнішні статеві органи) і екстрагенітальний (ендометріюідні елементи в інших системах і органах), а генітальний – на внутрішній (ендометріоз матки, перешийка, інтерстиціальний відділ фаллопієвих труб) і зовнішній. Останній, у свою чергу, на перитонеальний, або внутрішньочеревинний (ендометріоз яєчників, очеревини прямокишково-маткового заглиблення маткових труби, за виключенням

інтерстиціального відділу) і екстраперитонеальний, або позаочеревинний (ендометріоз піхви, піхвової частини шийки матки, промежини, ретроцервікальної ділянки, зовнішніх статевих органів).

Класифікація АМ полягає у виділенні 4 стадій перебігу захворювання залежно від глибини проникнення гетеротопічних вогнищ у товщу міометрія[3, 7, 35, 143]:

Стадія I – патологічний процес обмежений підслизовою оболонкою тіла матки.

Стадія II – патологічний процес переходить на м'язові шари.

Стадія III – розповсюдження патологічного процесу на всю товщу м'язової оболонки матки до її серозного шару.

Стадія IV – ураження патологічним процесом, окрім матки, парієтальної очеревини і суміжних органів.

Крім того, АМ може бути дифузним, вузловим або вогнищевим і кістозним[3, 7, 75, 118]. Вузлова та вогнищева форми за виглядом нагадують міоматозні вузли, однак не мають чітких меж через відсутність капсули. Частіше трапляється дифузна форма АМ (80 %), а для ендометріюїдних кіст міометрія характерна залежність їхніх розмірів від фази менструального циклу[3].

1.3 Фактори ризику розвитку аденоміозу

Науковці схильні до думки, що фактори розвитку хронічного тазового болю є таким ж і для АМ: надмірні та тривалі маткові кровотечі, порушення менструального циклу, пізня перша вагітність[3, 7, 55, 71, 132, 178]. Це підтверджується результатами дослідження Оразова М.Р. (2016): у кожної другої пацієнтки з АМ нерегулярний менструальний цикл, а у 48,7% обстежених жінок менструації надмірні[92,94].

Аденоміоз є захворюванням переважно репродуктивного і пременопаузального віку, тому жінки саме цих вікових категорій посідають перше місце у групі ризику.

Ризик АМ вищий у жінок з низьким індексом маси тіла, ніж у жінок з ожирінням [7, 92, 115, 157]. Хоча існує і протилежна думка – ожиріння сприяє появі АМ [3, 7]. Встановлена пряма залежність між надмірним вживанням алкоголю і ризиком АМ, оскільки алкоголь негативно впливає на гормональний та імунологічний баланс. Однак стосується це хронічного вживання спиртних напоїв [3, 7].

Згідно з даними Оразова М.Р. (2016), з-поміж 797 обстежених жінок, хворих на АМ, більше половини курили, а між інтенсивністю болювого синдрому і курінням є пряма залежність: зростання кількості викурених сигарет супроводжувалося посиленням тазового болю [92, 157, 169].

Розвитку АМ сприяє застосування гормональних препаратів з метою контрацепції або лікування.

У жінок з АМ, на відміну від здорових жінок, в анамнезі спостерігається нерегулярне статеве життя, менша кількість вагітностей і пологів, частіше – безплідність [92]. Зростання патологічних пологів пропорційне посиленню проявів симптомів АМ на момент огляду [92]. У жінок з АМ в анамнезі частіше ніж у здорових виявлені запальні захворювання малого тазу (гострий сальпінгоофорит, ендометрит), гіперпластичні процеси ендометрія, міоми матки, новоутворення яєчників, доброякісні захворювання молочних залоз та шийки матки [3, 46, 130, 131, 162].

Висока частота оперативних втручань на матці з приводу штучних або мимовільних абортів підвищує ризик розвитку АМ. Вагітність пригнічує ріст патологічних фокусів, а ускладнені пологи або аборти навпаки – посилюють розвиток внутрішнього ендометріозу. За даними авторів окремих робіт, синдром неовуляторного фолікула (ЛЮФ-синдром) сприяє розвитку ендометріозу. Підтвердженням цього є висока частота ЛЮФ-синдрому у пацієнток з генітальним ендометріозом [3, 100, 143, 162].

Екстрагенітальна патологія сприяє розвитку ендометріюїдних гетеротопій, у першу чергу, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, серцево-судинної системи [92]. Крім того, дисфункція щитоподібної залози може стимулювати порушення у роботі гормонозалежних структур і розвиток ендометріозу [111].

Останнім часом з'являється все більше даних про генетичну схильність до виникнення і розвитку ендометріюїдних гетеротопій. За ендометріозу переважає автосомно-домінантний тип наслідування. Крім того, спадкова обтяженість доброякісними або злоякісними новоутвореннями статевої системи збільшує ризик розвитку даної патології [111, 139].

1.4 Теорії виникнення ендометріозу і аденоміозу

Імплантаційна теорія базується на ретроградному транспорті кров'ю під час менструацій ендометріюїдних клітин, за умови прохідності маткових труб, в інші тканини і органи з подальшим їхнім «освоєнням» і формуванням вогнищ ендометріозу [3, 7, 35, 165]. Однак вперше виявлені випадки ендометріозу і АМ у препубертатному і постменопаузальному періодах заперечують правомірність цієї теорії принаймні у жінок зазначеної вікової категорії.

Теорія ціломічної метаплазії (Іванов Н. С., 1897; Meyer R., 1903 вказує на виникнення ендометріюїдних вогнищ внаслідок метаплазії ендотелію лімфатичних судин, мезотелію очеревини і плеври та інших тканин. Спричинені такі явища гормональними і запальними змінами, особливо інтерлейкінами [3, 7, 132, 162].

Основою ембріональної теорії, або дизонтогенетичної (Roher H., 1973; Кан Д. В., 1985; Баскаков В. П., 1990; Адамян Л. В., 1997 та ін.) є порушення ембріогенезу і виникнення ендометріюїдних клітин з клітин ембріонального ціломічного епітелію, з якого в подальшому формуються статеві органи [3, 7, 132, 162].

Без сумніву, провідну роль у розвитку патологічних фокусів відіграють гормональні та імунологічні порушення [3, 7, 178]

Імунологічна теорія (М. Рорезсо і С. Рорезсо, 1975) базується на порушеннях імунного гомеостазу. Згідно з цією теорією, клітини ендометрія при потраплянні у кров та інші органи виступають автоантигенами. Естрогени стимулюють проліферацію не тільки ендометріюїдних клітин, а і кортикостероїдів, які пригнічують місцевий імунітет, створюючи умови для «приживлення» клітин ендометрія [3].

Серед усіх теорій виникнення даної патології особливу увагу привертає гормональна теорія, яка є досить обґрунтованою і має значну кількість прихильників. Згідно з цією теорією, походження ендометріозу пов'язане з порушенням в організмі вмісту і співвідношення гормонів. Гормональні порушення викликають перетворення одного виду тканини в інший – ендометрій [3, 7].

Варто згадати про можливість епітеліально-мезенхімального (ЕМП) і зворотно мезенхімально-епітеліального (МЕП) переходів. Під час ЕМП і МЕП епітеліальні клітини набувають властивостей мезенхімальних і навпаки. У процесі ЕМП тип 1, який характерний для ембріонального розвитку, утворюються мезенхімальні клітини, які можуть підлягати зворотній трансформації – шляхом МЕП. Внаслідок подібних перетворень утворюється вторинний епітелій. Тип 2 ЕМП пов'язаний з репарацією ушкоджених тканин і фіброзом органів за рахунок утворення фібробластів і міофібробластів. Тип 3 ЕМП полягає у набутті епітеліальними клітинами пухлин інвазивних властивостей і здатності до прогресії та метастазування [7, 159]. Про можливість зворотної трансформації – МЕП у випадках пухлиноутворення, свідчать окремі наукові праці, згідно з якими збереження експресії цитокератинів та епітеліально-мембранного антигену у мезенхімальних клітинах свідчить про можливе зворотне відновлення епітеліального фенотипу. Таким чином, можна припустити можливість перебігу подібних процесів у міометрії з вогнищами АМ. Розвиток міометрія з муллерової

(парамезонефральної) протоки, джерелом якого є жолобки ціломічного епітелію, являє собою процес ЕМП. А поява складових фокусів АМ (епітеліального і стромального компонентів) у міометрії свідчить про можливий МЕР з відновлення епітеліального фенотипу. Таким чином, залозисті клітини ендометріюїдних гетеротопій являють собою вторинний епітелій. Вважається, що індукторами подібних процесів є прозапальні цитокіни. Однак можна припустити варіант розвитку ЕМП за 3-м типом, коли від первинного вогнища відокремлюються пухлинні клітини і ЕМП необхідний для успішної інвазії у навколишні тканини [7, 159]. Однак такі трансформовані клітини при втраті диференціювання зберігають частину ознак первинної тканини, що дає можливість редиференціювання – МЕР[3, 7, 162]. Повернення епітеліального фенотипу таким мігруючим клітинам за рахунок МЕР необхідне для росту метастазів [159]. Якщо припустити подібний перебіг процесів за АМ, то стає зрозумілим виникнення вогнищ АМ, які за своєю будовою нагадують ендометрій.

Як відомо, гормони не прямо, а опосередковано впливають на розвиток патологічних фокусів, сприяючи синтезу біологічно активних речовин, які вже безпосередньо стимулюють ріст патологічних вогнищ. Можливо, саме такі біологічно активні речовини і є індукторами процесів ЕМП і МЕР.

Прояв ендометріозу під час менструального циклу підтверджує роль гормонального дисбалансу у патогенезі даного захворювання. Цю патологію частіше діагностовано у жінок з «гіперменструальним синдромом»: короткий менструальний цикл, тривалі менструації, мала кількість вагітностей [131].

Жінки з нормально функціонуючою ендокринною системою рідше страждають на ендометріоз. Ендометріюїдні гетеротопії виникають на фоні неповноцінності функціонування багатокomпонентної системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–органи мішені [3, 44, 68, 100, 148]. Зміна функціонування одного компоненту призводить до порушення роботи інших. За даними деяких дослідників, у хворих на генітальний ендометріоз у зв'язку з перенесеними інфекційно-токсичними захворюваннями виникають порушення

функціонування гіпоталамічних структур, дегенеративні зміни в яєчниках [3, 7, 44]. Гормони викликають у клітинах патологічних фокусів такі ж реакції, як і в нормальному ендометрії. Таким чином, в ендометріїдних вогнищах відбуваються проліферативні та секреторні зміни, десквамація і, як результат, виникає кровотеча.

Особлива роль у розвитку зазначених перетворень належить естрогенам і прогестеронам, які сприяють даному процесу [3, 44, 68, 88]. Роль гормональної дисфункції яєчників і нейросекреторної гіпоталамічної систем у розвитку ендометріозу підтверджується роботами Конової Е.С. (1963), Яблокової В.І. (1973). Вони показали, що пересадка ендометрія супроводжується розвитком ендометріозу в експериментальних тварин лише у разі введення естрогенів [3, 44, 88].

Екскреція естрогенів у хворих на ендометріоз має хаотичний характер і є причиною гіперестрогенемії. У таких хворих виявлено високий рівень естрогену, який здатний перетворюватися в активний 17- β -естрадіол [3, 7]. У патологічних фокусах спостерігається зростання андростендіону, що впливає на ароматазу. Надлишок естрогенів провокує ріст ендометріїдних гетеротопій [88, 100, 162]. У свою чергу, низька концентрація прогестерону в перитонеальній рідині сприяє імплантації та виживанню ендометріальних клітин, як наслідок, розвитку ендометріозу [7, 64, 88]. Таким чином, у пацієток з ендометріозом внаслідок порушення співвідношення естрогенів і прогестеронів спостерігається відносна гіперестрогенемія, що призводить до базальної гіперплазії ендометрія [3, 7, 44].

Згідно з даними окремих робіт, у хворих на ендометріоз спостерігаються хаотичні пікові викиди фолікулостимулювального і лютеїнізуючого гормонів, гіперпролактинемія, андрогенна дисфункція кори надниркових залоз, зниження базального рівня прогестерону [3, 7].

Міометрій та ендометрій є мішенями для стероїдних гормонів [120]. На зміну поглядом про ключову роль гіперестрогенемії в розвитку гормонально залежних захворювань прийшли ідеї про порушення стероїдного метаболізму,

зміну чутливості тканини матки до статевих гормонів і дисбалансу співвідношення естрогенів, андрогенів і прогестеронів [119, 120, 134].

Окрему роль у розвитку ендометріюїдних гетеротопій відіграє порушення функціонування щитоподібної залози, гормони якої, будучи модуляторами естрогенів, сприяють розвитку гормонально залежних структур, зокрема складових ендометріюїдних гетеротопій [3, 7, 89, 156, 169].

Близькою до гормональної теорії розвитку ендометріозу є екстремединова теорія міоми матки. Можливо, симбіоз цих двох теорій створить теоретичні засади патогенезу ендометріюїдних гетеротопій, які зможуть обґрунтувати й урахувати всі особливості та деталі розвитку ендометріюїдних фокусів.

Відомо, що ендометріоз досить часто супроводжується розвитком міоми матки від 11 до 85% [34, 35, 89, 111]. Крім того, описані випадки розташування ендометріюїдних вогнищ всередині міоматозних вузлів у стінці матки. Третина випадків АМ трактується у доопераційному періоді як вузлові фіброміоми [89].

Таке часте «сусідство» і «схожість» зазначених патологічних процесів свідчить про можливу спільність їхнього походження. Як наслідок, гормональна теорія ендометріозу перегукується з екстремединовою теорію розвитку міоми матки. Екстремединова теорія базується на паракринній продукції факторів росту, яка регулюється стероїдними гормонами. Саме фактори росту (гепаринзв'язувальний, епідермальний, трансформуючий, судинний, ендотеліальний, інсуліноподібний) впливають на мітотичну активність клітин і чутливість їх до апоптичного сигналу, проявляючи ефекти стероїдів у відповідних тканинах, одним з яких є запуск проліферації ствовбурових клітин – попередників міоцитів. Спостерігається надлишок зон росту, що і є основою для формування новоутворень [51, 56, 88].

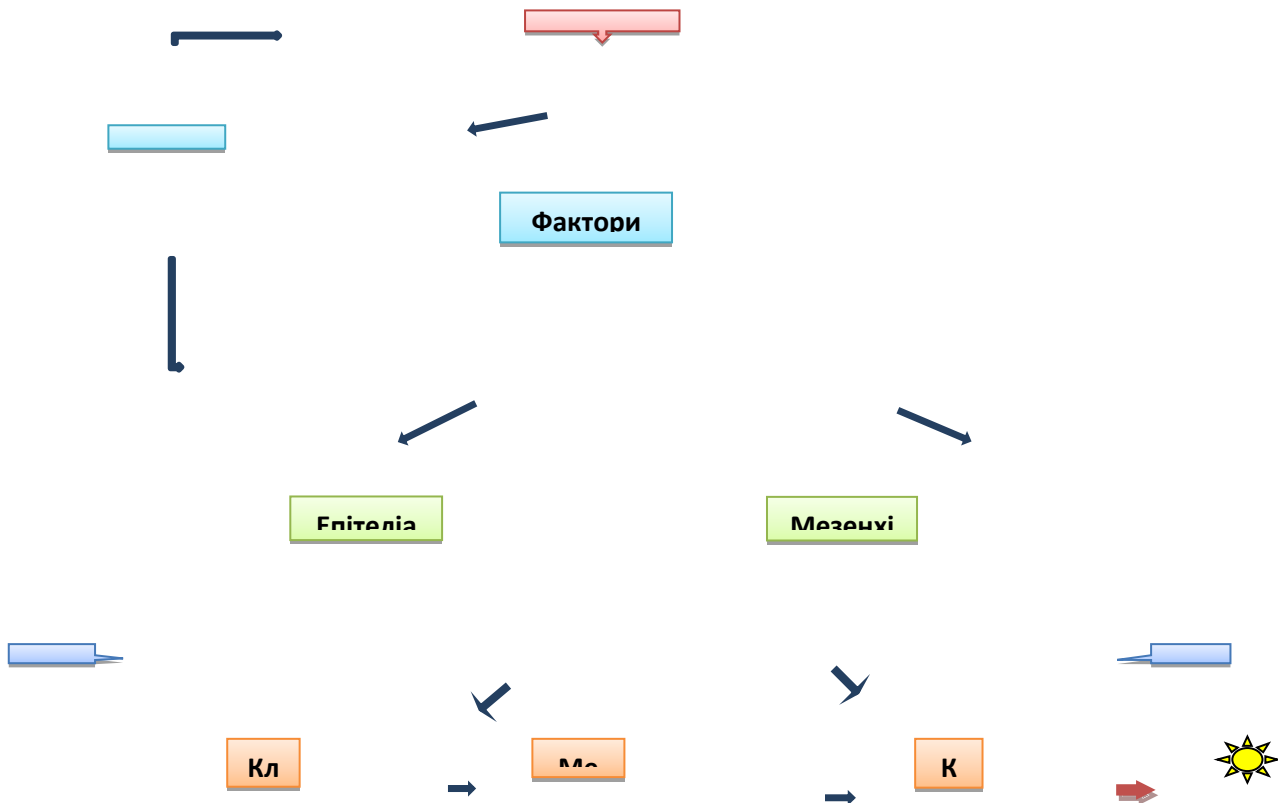


Рис.1.1 Схема патогенезу аденоміозу виходячи з гормональної та екстрамединової теорій

Таким чином, можливо, при зіставленні та об'єднанні основних аспектів гормональної і екстрамединової теорій отримаємо обґрунтоване і більш детальне розуміння основних ланок патогенезу АМ, що видно з рис. 1.1.

1.5 Особливості порушень гормонального балансу естрогенових рецепторів за аденоміозу

Розвиток аденоміозу як гормонально залежного захворювання залежить не тільки від рівня статевих гормонів, а і від рецепторного статусу клітин. Відомо, що терапія гормонально залежних захворювань базується на зниженні рівня відповідних гормонів у крові або під впливом на рецепторний апарат патологічних вогнищ [3, 44, 162]. В ендометріюїдній тканині рецепторний статус до маркерів естрогену відрізняється від такого в нормальному

ендометрії. Згідно з результатами дослідження Курик О.Г. і Каленської О.В. (2014), у пацієток репродуктивного віку відмічали не тільки зменшення активності ER в еу- та ектопічному ендометрії у хворих на АМ порівняно з жінками без АМ, а й зниження експресії ER в ендометріїдних гетеротопіях стосовно еутопічного ендометрія [80]. Крім того, існують відмінності у рівні експресії рецепторів між активним і неактивним аденоміозом [3, 7, 88]. Так, у вогнищах активного АМ рівень експресії ER значно вищий, ніж у вогнищах неактивного.

Адамян Л. В. і співавт. стверджують, що для АМ «як ключовий етіологічний фактор розглядаються епігенетичні модифікації певних генів, які призводять до порушення рівня статевих стероїдів і експресії/співвідношення їхніх рецепторів на локальному рівні, що проявляються у конкретної пацієнтки під дією несприятливих зовнішніх впливів»[7]. Останнім часом все більшу цікавість викликають ідеї щодо можливої ролі в патогенезі внутрішнього ендометріозу стовбурових-прогеніторних клітин[7]. В ектопічному ендометрії відбувається патологічний синтез естрогенів, цитокінів, простагландинів, металопротеїназ, що зменшує апоптоз і видалення ендометріїдних клітин з нетипових для них місць[7].

У жінок з АМ рівень стероїдів у периферичній крові та локальному кровотоку може різнитися. В ендометріїдних вогнищах присутні всі необхідні ферменти для синтезу *de novo* естрадіолу з холестерину. Це вказує на автономність ендометріїдної тканини – здатність утворювати гормони, які впливають на їхню проліферацію[3, 7, 102]. Феномен «локальної гормонемії» ґрунтується на тому, що ендометріїдні гетеротопії володіють підвищеною активністю ароматази перетворювати андрогени в естрогени[111]. Вчені встановили наявність абсолютної або відносної гіперестрогенемії при ендометріозі. Локальна гіперестрогенемія є фактором розвитку ендометріїдних вогнищ, що підтверджується позитивними результатами (зменшення клінічних проявів і покращання самопочуття пацієнтів) застосування аГнРГ, КОК, прогестинів та інгібіторів ароматаз [3, 7, 111]. Посилення на фоні

гіперестрогенії проліферації ендометріальних клітин сприяє виникненню гіперпластичних процесів в ендометрії та АМ[130, 131].

Генетично зумовлена надмірна продукція стероїдного фактора-1 і *ER-β*[7] викликає гіперпродукцію естрогенів, простагландинів і резистентність до прогестерону [7]. Виникає патологічне замкнуте коло: утворення естрогенів стимулює зростання запальних процесів у ендометрії і навпаки. Прозапальні речовини, зокрема ПГЕ2, сприяють зв'язуванню стероїдного фактора-1 з багатьма генами, одним з яких є ароматаза, і тим самим стимулюють синтез естрадіолу [7]. Однією з властивостей *ER-β* є збільшення активності циклооксигенази 2-го типу (ЦОГ-2) і сприяння подальшому утворенню ПГЕ2 [7]. Крім того локальна продукція естрогенів посилює експресію судинного ендотеліального фактора росту-А і неоангіогенез навколо ендометріюїдних вогнищ [7].

Естрогенові рецептори необхідні для прояву дії естрогенів. Існують відмінності в експресії генів ядерних рецепторів до стероїдних гормонів між компонентами патологічних вогнищ і нормального ендометрія. Рівень мРНК *ER-β* значно вищий в ендометріюїдній тканині, ніж в еутопічному ендометрії, а мРНК *ER-α* навпаки. Так, за результатами дослідження Зотової О.О., у вогнищах ендометріюїдних гетеротопій спостерігається зростання експресії гена *ER-β* в 1,5–4,5 рази, зниження *ER-α* в 1,4–13,3 і PR в 2,2–7,7 відносно ендометрію без проліферативних змін. Згідно даних окремих дослідників, експресія *ER-β* у 142 рази вища в ендометріюїдних вогнищах, ніж в еутопічному ендометрії, а показники для *ER-α* – у 9 разів відповідно. Відомо, що *ER-β* знижує активність і експресію *ER-α*. Біологічний вплив естрогенів на фокуси ендометріозу частково відбуваються через *ER-β*, а високий рівень *ER-β* – внаслідок пригнічення транскрипції гена *ER-α*. У патологічних вогнищах зростає співвідношення *ER-β/ER-α* порівняно з еутопічним ендометрієм. Це приводить до зменшення експресії рецепторів прогестерону і нечутливості до гестагенотерапії [73]. Окремі дослідники стверджують, що порушення у гені

ER- α викликають зміну гормоночутливості клітин або навіть її втрату, тому збільшується ризик розвитку ендометріюїдних гетеротопій [7].

Не варто залишати без уваги ізоформу цитохрому P-450 CYP 19. За даними деяких джерел, у здорових жінок експресія ароматази в ендометрії відсутня, на відміну від жінок з ендометріозом. Для останніх властиве зростання показників експресії ароматази під впливом ПГЕ2 та інших прозапальних медіаторів [3, 7]. Окремі вчені звертають увагу на недостатність 17 β -гідроксистероїд-дегідрогенази типу 2, яка перетворює естрадіол у менш активний естрон. Збільшення ароматазної активності сприяє проникненню тестостерону з периферичної крові у гетеротопії та трансформації його в естрадіол, що провокує зростання локального естрадіолу [3, 7, 73]. Важливу роль у патогенезі окремих видів ендометріозу відіграє експресивна активність рецепторів стероїдних гормонів у фокусах ендометріюїдних гетеротопій, що підтверджується залежністю ефектів статевих гормонів від кількості та розподілу відповідних рецепторів [73].

Таким чином, дослідження активності ER дозволить встановити рецепторний статус компонентів еу- та ектопічного ендометрія за АМ і судити про можливий факт порушення метаболізму естрогенів, імовірну роль гіперестрогенемії, як відносної, так і абсолютної, у патогенезі АМ, залежність експресії ER від супутньої патології ендометрія не тільки в еутопічному, а і в ектопічному ендометрії.

1.6 Особливості порушень гормонального балансу прогестеронових рецепторів за аденоміозу

Еутопічний ендометрій за наявності АМ відрізняється від нормального ендометрія не тільки рівнем експресії ER, а й PR. У жінок репродуктивного віку, згідно з роботами окремих науковців, спостерігалось зростання PR в еутопічному ендометрії за наявності АМ порівняно з жінками без зазначеної патології. Встановлено порушення співвідношення естрогенових і

прогестеронових рецепторів у еутопічному ендометрії за АМ.А от суттєвих відмінностей у рівнях експресії PR між еу- та ектопічним ендометрієм автори не виявили [80]. Для PR властива протилежна ER закономірність: перевищення показників експресії рецепторного апарату у фокусах неактивного над активним АМ. Протилежної думки дотримуються інші вчені, наголошуючи на тому, що і еутопічному ендометрії за АМ спостерігається суттєве зниження кількості мРНК PR порівняно з ендометрієм без АМ[52].

Поведінка прогестерону і його роль у розвитку АМ відрізняються від таких у здорових жінок і за наявності гіперпластичних процесів ендометрія, у яких він проявляє переважно антипроліферативну і захисну активність [7]. На відміну від патологічних станів ендометрія, зазначених вище, в основі АМ лежить розвиток хронічного запалення і здатність ендометрію клітин виживати завдяки порушенню процесів диференціювання і апоптозу [7]. Резистентність до прогестерону в еу- і ектопічному ендометрії передуює порушенню рівноваги між проліферативною й апоптичною активністю ендометрія, сприяє адгезії та інвазії ендометрію клітин, синтезу простагландинів [7].

За ендометріозу в еутопічному ендометрії присутні обидві ізоформи PR, тимчасом як в ендометрію клітин виявлено зниження експресії рецепторів прогестерону, а одна з ізоформ PR, а саме PR-B, згідно з окремими джерелами, практично відсутня [3, 7, 73]. Ендометрію клітина стає нечутливою до антипроліферативних ефектів прогестерону внаслідок переваги «інгібіторної» ізоформи PR-A (порушення балансу між PR-A і PR-B) і низької кількості прогестеронових рецепторів загалом. Знижуються протизапальна активність ендометрія і апоптоз [3, 7, 73]. Протилежної думки дотримуються Адамян Л. В. і співавт. (2015), зазначаючи, що фокуси АМ є джерелом значної кількості прогестерону на фоні меншої кількості відповідних рецепторів, більшість з яких представлені PR-B («активуюча» ізоформа) [7]. Цим можна пояснити випадки відсутності ефекту від терапії прогестинами – резистентність до прогестерону. Таким чином, зростають естроген-залежна проліферація

ендометрія, активність металопротеїназ, секреція простагландинів і зниження апоптозу [7].

За ендометріозу, а отже і аденоміозу, відбуваються порушення балансу рівнів естрогенів і прогестерону, що супроводжується посиленням проліферативним впливом естрадіолу, і зниження показників прогестерону, а відповідно і послаблення його захисного впливу [3]. Окремі науковці виявили зниження рівня ER, PR і AR в ендометріїдних гетеротопіях порівняно з еутопічним ендометрієм, відсутність різниці за кількістю стероїдних рецепторів у патологічних вогнищах між пацієнтками, які отримували і не отримували необхідне лікування. Однак встановлено пропорційну залежність між рівнем вказаних рецепторів і віддаленістю фокусів від слизової оболонки матки [3, 111, 162].

Результати інших досліджень вказують, навпаки, на зниження експресії ER в еу- та ектопічному ендометріях і зростання активності PR в еутопічному ендометрії за АМ у порівнянні з пацієнтками без АМ [80].

Однак існує думка, що основою для розвитку АМ є клітини гіперпластичного ендометрія, а низький апоптоз і високі інвазія та проліферація сприяють виживанню зазначених клітин в ектопованих вогнищах. Причиною появи таких поглядів на розвиток внутрішнього ендометріозу є дані про схожість ІГХ показників еу- та ектопічного ендометріїв і часте співіснування АМ і ГПЕ – 16,2–49% пацієток [3, 7, 73, 131]. За ГПЕ, яка є гормонозалежною патологією, спостерігається гіперестрогенемія і порушення рецепції стероїдних гормонів, а часте існування АМ на фоні міоми матки вказує на можливі спільні ланки патогенезу цих захворювань [130]

Відомо, що підвищення концентрації прозапальних речовин, особливо ПГЕ2, відіграє провідну роль у локальному підвищенні продукції естрогенів [3, 7, 89, 131]. Постійна локальна продукція естрогенів сприяє підвищенню синтезу ПГЕ2 внаслідок їхнього стимулювального впливу на фермент ЦОГ-2, який у більшій концентрації знаходиться в клітинах стромы ектопічного ендометрія.

Усе більше науковців розглядають ендометріоз і АМ як хронічне захворювання з ознаками автономного росту патологічних вогнищ, тобто в ендометріїдних гетеротопіях відсутній контроль організму над проліферацією і диференціюванням клітин [7].

Таким чином, дослідження експресії PR і балансу між ER і PR дозволить визначити рецепторний статус фокусів АМ, роль PR як можливого антипроліферативного фактора, у розвитку та існуванні ектопічних вогнищ, залежність активності PR від супутньої патології еутопічного ендометрія, заперечити або підтвердити наявність гіперпрогестеронемії у вогнищах АМ і її роль у патогенезі АМ.

1.7 Особливості порушень гормонального балансу андрогенових рецепторів за аденоміозу

Наявність AR може слугувати індикатором локального рівня андрогенів у відповідних тканинах і органах. Це є вкрай цікавим, тому що, згідно з даними джерел літератури, андрогени є попередникам естрогенів. Тестостерон є безпосереднім попередником естрадіолу – головного естрогена репродуктивного періоду, а андростендіон – естрону, який, як правило, синтезується поза тканини яєчників і є головним джерелом естрогенів у пост менопаузі [88, 111].

Ключовий етап синтезу естрогенів – реакція ароматизації, каталізатором якої є НАДФ-с ароматаза (ізоформа CYP19 цитохрому P-450) [7, 45, 111, 134, 173]. Ароматаза експресується у людини в головному мозку, жировій тканині, шкірі, печінці, плаценті, хондроцитах, молочних залозах, ендотеліальних клітинах [7, 45, 111, 166, 134, 173]. У клітинах теки яєчників синтезується невелика кількість ER. Переважно ER утворюються шляхом периферичної ароматизації андрогенів у жовтому тілі, фетоплацентарному комплексі (у період вагітності), корі надниркових залоз, жирових клітинах, печінці, шкірі та інших тканинах з підвищеною ароматазною активністю [134, 166]. У жінок

менопаузального віку локальний рівень естрогенів у тканинах забезпечується за рахунок циркулюючого тестостерону. В постменопаузі лише 25–35% циркулюючого тестостерону утворюється у яєчниках, переважна більшість гормону синтезується у жировій, м'язовій, кістковій тканинах, шкірі, молочній залозі та ендометрії [7, 45, 89, 111, 166, 173]. У цей період на фоні незначної загальної концентрації в тканинах спостерігається висока локальна концентрація, яка значно впливає *in situ* [166]. Більшість наукових джерел вказують на відсутність CYP19 у нормальному ендометрії. Підвищення експресії гена *CYP19* і прояв його активності спостерігаються за гіперплазії та раку ендометрія, що підтверджено результатами ПЛР і ІГХ [157, 165, 166]. Локальна гормональна концентрація у тканинах пухлин перевищує концентрацію у прилеглій здоровій тканині за рахунок синтезу *in situ* і сприяє підвищеній активації естрогенових рецепторів, що посилює клітинну проліферацію [165]. Здатність пухлинних тканин синтезувати естрогени *de novo* вказує на їхню автономність, що є їхньою ключовою властивістю. Такі процеси спостерігаються в пухлинах молочних залоз, пухлинах ендометрія і в ендометріюїдних гетеротопіях [134, 166].

Ендометріоз є естрогензалежним захворюванням, за якого ендометріюїдна тканина розростається у відповідь на вплив системних естрогенів і естрогенів, що синтезуються локально за участі ароматази і сульфатази [165, 166]. Однак шлях STS, мабуть, перевершує шлях ароматази, тому що активність ароматази в ендометріюїдній тканині незначна в порівнянні з активністю STS [163].

Більшість робіт, які стосуються проблем АМ, націлені на вивчення рецепторного стану ERiPR, а AR залишаються поза увагою дослідників. Пояснити таку низьку зацікавленість даною групою рецепторів можна тим, що їхня актуальність як можливого джерела синтезу естрогенів зростає у пацієнток постменопаузального періоду, коли активність яєчників знижується і виникає необхідність пошуку інших джерел синтезу естрогенів. В літературі мало відомостей щодо рецепторного статусу AR у вогнищах АМ і стосуються вони жінок репродуктивного і пременопаузального періодів. Так, згідно з роботами

Зотової О.А. (2013), в еутопічному ендометрії у пацієнок з АМ відсутні достовірні відмінності за рівнем експресії AR у порівнянні з жінками без АМ [52].

Таким чином, через відсутність вичерпних даних про роль андрогенів і експресію AR у патогенезі АМ як можливого джерела синтезу естрогенів, особливо у жінок в постменопаузі, зв'язок зазначених рецепторів з імовірним порушенням гормонального метаболізму у фокусах АМ, існує необхідність дослідження експресії AR не тільки в екто-, а також в еутопічному ендометрії.

1.8 Аденоміоз у постменопаузі

Після настання природної або хірургічної менопаузи симптоми ендометріозу зникають і загальний стан організму поліпшується, однак зафіксовані випадки рецидиву і вперше виявленого захворювання у постклімактеричному періоді [3, 7, 79, 115, 164]. Оскільки, менструальні кровотечі відіграють провідну роль у становленні та прояві цієї патології, то після початку природної або «спровокованої» менопаузи (наприклад, у результаті видалення яєчників) характерні симптоми, здавалося б, мають повністю зникнути самостійно, а стан жінки значно поліпшиться. Однак описані численні випадки як рецидиву зазначеної патології в постменопаузі, так і приклади вперше встановленого ендометріозу [11, 44, 133, 162]. В 1950 р. вперше був описаний ендометріоз у постменопаузі. Згодом окремі науковці, описуючи випадки ендометріозу в постменопаузі, вказували на їхній незначний відсоток і переважне ураження яєчників. Проте не залишилися без уваги і вогнища АМ. Згідно з окремими даними, АМ з'являється у репродуктивному віці, однак може не мати характерних клінічних проявів (дисменорея, тазовий біль, безплідність). Внаслідок пізньої діагностики, діагноз АМ вперше встановлюють лише у постменопаузі [11, 44]. Постає питання, чому в постменопаузі на фоні згасання естрогенової активності яєчників вогнища АМ,

будучи гормонально залежними, не піддаються інволюції, а їхній рецепторний апарат зберігає свою стероїдну активність?

Акопян Р.А. і Печеникова В.А. (2014), аналізуючи результати досліджень АМ у постменопаузі, зазначають, що дана патологія не мала чітких клінічних проявів і була виявлена лише в результаті гістологічного дослідження матеріалу. Оперативне втручання таким жінкам проводилося з приводу інших патологічних станів: пролапс органів малого таза, міома матки або гіперпластичні процеси в ендометрії. Майже у половини досліджуваних жінок було діагностовано лейоміому матки. Автори повідомляють про високу частоту поліпів ендометрія у таких пацієток (31,8%). Самі ж вогнища внутрішнього ендометріозу переважно характеризувалися залозисто-стромальною будовою і більше ніж у половині випадків – функціональною активністю патологічних вогнищ [11].

Більшість дослідників, які займаються проблемами ендометріозу у жінок в постменопаузі, вважають, що захворювання може виникнути *de novo* внаслідок периферичної трансформації андростендіону в естрогени, розвитку відносної імуносупресії або проведення замісної гормональної терапії [3,7, 142]. Крім того, не можна виключати маніфестацію АМ у постменопаузі, який раніше не був діагностований в репродуктивному віці. Таким чином, можливий так званий рецидив внутрішнього ендометріозу [3,4, 7]. Гормональна терапія із застосування естрогенів може сприяти рецидиву раніше не діагностованого ендометріозу або залишкових вогнищ АМ у зв'язку з неповним їх видаленням [3, 4, 7]. Ризик рецидиву захворювання на фоні гормональної терапії зростає, тому необхідно з обережністю застосовувати гормональну терапію у цієї категорії жінок. Гіперестрогенемія у постменопаузальному віці спостерігається за наявності гормонпродукуючих утворень яєчника (текоматоз, пухлини), патології надниркових залоз, гіперінсулінемії, що призводить до гіперплазії та стимуляції строми яєчника, при ожирінні, яке супроводжується надлишковою ароматизацією андрогенів, надмірній чутливості ендометріальних рецепторів за умов нормальної або зниженої секреції естрогенів [85, 133]. Крім впливу

естрогенів, встановлено велике значення паракринних механізмів у розвитку гормонально-залежних захворювань жіночої репродуктивної системи, у тому числі ендометріозу [3, 7, 88, 131, 149].

У роботах окремих науковців, які присвячені ІГХ дослідженню ендометріїдних гетеротопій, зазначається наявність певних особливостей рецепторного апарату патологічних вогнищ. Так, Акопян Р.А. і Печеникова В.А. (2014) вказують, що у жінок в постменопаузі у фокусах АМ експресуються естрогенові та прогестеронові рецептори, як у епітеліальних, так і в стромальних клітинах [11]. Більша кількість рецепторів виявлена в епітеліальних клітинах. Автори наголошують на можливості локального синтезу гормонів і автономності фокусів АМ, бо, незважаючи на постменопаузу і відсутність загальної естрогенемії організму, позитивна експресія стероїдних рецепторів ендометріїдних вогнищ зберігається [11].

Дослідження АМ у жінок постменопаузального періоду є цікавим і перспективним, тому що дозволить більш ретельно визначити складні механізми гормональних змін та їхню роль у патогенезі внутрішнього ендометріозу, пояснити збереження позитивної експресії стероїдних рецепторів ендометріїдними вогнищами на фоні згасання активності яєчників.

Резюме

Давність відкриття і багаторічна історія дослідження внутрішнього ендометріозу вказують на те, що проблема АМ була і залишається досить актуальною. Завдяки численним дослідженням АМ встановлено низку факторів, які сприяють розвитку і посиленню симптомів даного захворювання. Висока частота існування АМ на фоні супутньої патології ендометрія вказує на можливість існування спільних ланок етіопатогенезу зазначених захворювань.

Численні дослідження не дають однозначної відповіді та можливості пояснити патогенетичні механізми існування ендометріїдних вогнищ у жінок не тільки репродуктивного, а і пубертатного та постменопаузального віку.

За АМ спостерігаються порушення балансу рівнів естрогенів і прогестеронів. Дослідження експресії PR і ER та балансу між ними, дозволить визначити рецепторний статус фокусів АМ, роль зазначених рецепторів у розвитку та існуванні ектопічних вогнищ, залежність активності PR і ER від супутньої патології еутопічного ендометрія заперечити або підтвердити наявність гіпоестрогенемії та гіперпрогестеронемії у компонентах вогнищ АМ і їхню роль у патогенезі АМ. Необхідність дослідження експресії AR не тільки в екто-, а також в еутопічному ендометрії обґрунтовується відсутністю вичерпних даних про роль андрогенів і експресії AR у патогенезі АМ як можливого джерела синтезу естрогенів і зв'язок зазначених рецепторів з імовірним порушенням гормонального метаболізму у фокусах АМ.

Вивчення експресії стероїдних гормонів у жінок в постменопаузі є цікавим і перспективним, тому що дозволить ретельніше вивчити складні механізми гормональних змін і їхню роль у патогенезі АМ, пояснити збереження позитивної експресії стероїдних рецепторів ендометріюідними вогнищами на фоні згасання активності яєчників.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

В основу роботи покладено результати комплексного дослідження видалених маток з придатками 87 жінок постменопаузального періоду з АМ із супутньою патологією і без патологічних змін та 30 жінок з віковими змінами, але без АМ. Усі жінки перебували на обстеженні та лікуванні в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету протягом 2015–2018 рр.

Матеріалом для дослідження слугували видалені матки та придатки від 117 пацієток у віці 49–76 років. Середній вік пацієток – $60,9 \pm 1,0$. Усі випадки розділені на 4 групи в залежності від наявності АМ і від фонові патології (ендометріальна карцинома тіла матки, гіперплазія ендометрія).

Критеріями відбору були вік (постменопауза – відсутність менструацій більше року) і гістологічно верифікований діагноз АМ, встановлений на основі аналізу клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних даних.

Показання для оперативного втручання:

- для жінок з віковими змінами ендометрія без АМ і за безсимптомного АМ – опущення або випадіння статевих органів;
- для жінок з АМ і ГПЕ та АМ з віковими змінами ендометрія – основне захворювання (АМ) або супутня патологія (міома матки);
- для жінок з АМ і ендометріальною карциномою ендометрію (ЕКЕ) – злякисне новоутворення ендометрія (ЕКЕ).

На першому етапі були проаналізовані дані архівів реєстраційних журналів гістологічних досліджень патологоанатомічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету за 2015–2018 рр. Відібрано 87 випадків з морфологічно верифікованим діагнозом АМ та 30 випадків з опущенням

статевих органів без АМ. Здійснено взяття необхідного матеріалу (скельця, блоки).

На другому етапі в залежності від морфологічного стану ендометрія виділено 4 групи:

27 жінок з АМ і гіперпластичними процесами (неатипова проста, комплексна з атипією та без атипії) в ендометрії;

30 жінок з АМ і ЕКЕ;

30 жінок з віковими змінами й АМ.

30 жінок з віковими змінами без АМ (група порівняння).

На третьому етапі була розроблена спеціальна карта дослідження на основі клініко-анамнестичних, інструментально-діагностичних даних та патогістологічних досліджень. Детально вивчалися характеристики кожного зразка ендометрія, міометрія та ектопічного вогнища на основі гістологічного та ІГХ досліджень. Останнім етапом став аналіз та узагальнення отриманих результатів.

2.2 Методи дослідження

Морфологічне дослідження матеріалу являло собою макро- та мікроскопічну діагностику взятого матеріалу. Макроскопічна діагностика полягала у морфологічному вивченні видалених маток з придатками.

Здійснено взяття необхідної кількості фрагментів для подальшої мікроскопічної діагностики. Відібрані фрагменти досліджуваного матеріалу фіксувалися в 10% нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 год за температури 37°C. Подальша обробка здійснювалася за стандартною загальноприйнятою уніфікованою методикою. Проводилася протокольна дегідратація (патентованим розчином JFC) мікрохвильовій камері, парафінізація шматочків у вакуумній камері поліфункціонального гістопроектора Гістос 5 (Майлстоун, Італія) згідно з інструкціями CLSIGP28-A [ISBN 1-56238-563-1] Інституту клінічних і лабораторних стандартів, США.

Відібрані фрагменти досліджуваного матеріалу заливалися в блоки (гістовакс, Leica). Зрізи завтовшки 3-5 мкм виготовлено на ротованому мікротомі Leica одноразовими ножами Leica, з послідовним натягуванням тонких зрізів на знежирене скло. Забарвлення здійснювалося за стандартною методикою гематоксиліном і еозином (готовими розчинами гематоксиліну Майєра і еозину виробництва БіоОптика, Італія). Зрізи покривалися БіоМаунтом (БіоОптика, Італія), покривним склом. Вивчалися гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM 750 з фотовідеовиходом, камерою (5М пікселей).

Гістологічні висновки формували згідно із сучасними стандартами, викладеними в загальноприйнятих фундаментальних посібниках (Рекомендації ВООЗ та протоколів CAP), та з урахуванням вимог Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ 10). Ступінь диференціювання ЕКЕ встановлювали в залежності від вираженості тканинної і клітинної атипії та кількості мітозів (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

Диференціювання ендометріальної карциноми на основі
структурної перебудови пухлинної тканини[69]

Диференціювання клітин	Характеристика епітеліальних клітин
Ступінь 1	Овальні / витягнуті ядра, нерівномірно розподілений дрібнозернистий хроматин, дрібні ядерця, з деяким підвищенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення, мітози рідкісні
Ступінь 2	Ознаки між ступенем 1 і ступенем 3, клітини з відносно збільшеним ядром, ядерцями, підвищеним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, мітозами
Ступінь 3	Збільшені поліморфні ядра, нерівномірно розподілений глибокий хроматин, великі ядерця, значно підвищене ядерно-цитоплазматичне співвідношення, множинні мітози

Диференціювання ендометріальної карциноми
на основі атипії ядер епітеліальних клітин (FIGO, 1989) [69]

Диференціювання пухлини	Наявність фокусів солідної будови в пухлинній тканині, %
Висока, G1	<5
Помірна, G2	6–50
Низька, G3	>50

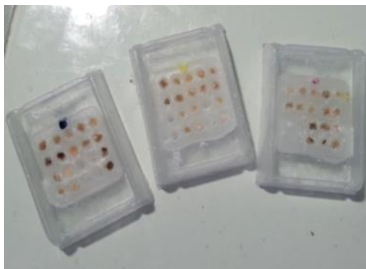
Для ІГХ дослідження з архівних парафінових блоків були виготовлені гістологічні препарати забарвлені гематоксиліном і еозином. Вивчення препаратів здійснювалося за допомогою мікроскопа LeicaDM750 при різних збільшеннях (об'єктиви x4, x10, x40, x100). Вогнище, яке найбільше зацікавило (фокус АМ), обводили маркером на поверхні покривного скла мікропрепарату і парафінового блока. Для виготовлення тканинної матриці відливали з парафіну блок-реципієнт (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Блоки-донори (1), ² блоки-¹ реципієнти (2).

За допомогою циліндричної трубки із загостреними кінцями одного з кінців у парафіні блока-реципієнта вирізали вертикальні отвори завглибшки 5–6 мм і діаметром 2–3 мм. З донорського блока в обраній ділянці вирізали один циліндричний стовпчик тканини заввишки до 5 мм і вставляли в отвір блока-реципієнта, розташовуючи їх у певній послідовності. З кожного блока-донора брали не більше двох фрагментів, оскільки взяття трьох і більше могло спричинити руйнування блока-донора.

Кількість фрагментів досліджуваних тканин у блоці-реципієнті сягала 16–30 одиниць. Кожний блок-реципієнт залежно від супутньої патології ендометрія помічався певним кольором (червоним, жовтим або синім) або залишався без мітки (група порівняння). Мітка вказувала на верхній край блока, а колір фарби – на відповідну групу блоків-реципієнтів, що убезпечувало від можливої подальшої плутанини гістологічних скелець у ході дослідження (рис. 2.2).



Мал. 2.2 Блоки-реципієнти.

З метою систематизації блоків і встановлення місцеположення відповідного фрагмента була створена карта з планом розташування стовпчиків (дизайном матриці).

Таким чином, ми досліджували необхідний нам фрагмент тканини з мінімальною травматизацією блока-донора. Блоки-донори і скельця, після взяття матеріалу, повертали до архіву патогістологічної лабораторії.

Дана методика є спрощеним варіантом виготовлення блоків Tissue Microarray (ТМА) – тканинних мікрочіпів або мультиблоків [175] (рис. 2.3).

Тканинні мікрочіпи виготовляються методом переміщення тканини від звичайних гістологічних парафінових блоків (блоків-донорів) до парафінової матриці (блока-реципієнта) таким чином, що фрагменти тканин від кількох пацієнтів або блоків можна побачити на одному склі [175].

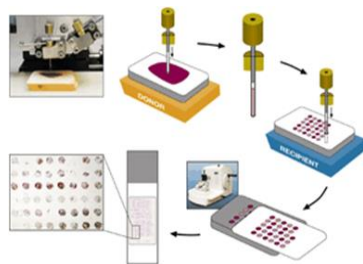


Рис. 2.3 Основи технології Tissue Microarray.

З такого блока можна виготовити значну кількість зрізів, матеріал на яких має одне і теж місце розташування, що досить зручно за необхідності порівняння реакції клітин на певний спосіб забарвлення.

Метод ТМА дозволяє брати матеріал від великої кількості індивідуальних парафінових блоків-донорів і переносити його у блок-реципієнт ТМА (рис. 2.4).

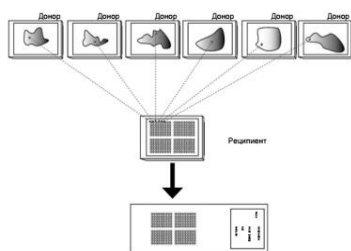


Рис. 2.4 Принцип створення тканинних мікрочіпів

Технологія тканинних мікрочіпів значно полегшує аналіз досліджуваного матеріалу. Завдяки цьому методу фрагменти (від 0,6 мм у діаметрі) від 10–1000 (у середньому 100–300) різних тканин можуть бути проаналізовані під мікроскопом на одному предметному склі. Крім того, виготовлені таким способом скельця, дозволяють зекономити час та реагенти, оскільки для забарвлення десяти або сотні скелець необхідно значно більше часу та реагентів, ніж для одного. Дослідження з використанням ТМА забезпечують безпрецедентний ступінь стандартизації, швидкість, інформативність і ефективність дослідження та зменшення витрат, що вказує на продуктивність даного методу.

Виготовлені блоки різали на ротаційному мікротомі Leica. Один зріз забарвлювали гематоксиліном і еозином, на інших зрізах виконували ІГХ реакції.

Імуногістохімічні дослідження проводились на базі гістологічної лабораторії патологоанатомічного відділення Університетської клініки ОНМедУ. Дослідження здійснювали під керівництвом завідувачки кафедри патологічної анатомії з секційним курсом ОНМедУ, д-ра мед. наук, професора Ситнікової Варвари Олександрівни.

З парафінових блоків виготовлялись зрізи тканин завтовшки 3–4 мкм. Зрізи були розміщені на предметних скельцях, попередньо оброблених адгезином. Здійснено депарафінування і регідратацію. Проведено стрептавідин-біотинову пероксидазну ІГХ реакцію з використанням комерційної імуногістохімічної системи LSAB2 System HRP (Dako, США). Як первинні антитіла застосовувались: Estrogen Receptor клон SP1 (титр 1:400, LabVision Corporation, США), Progesterone Receptor клон YR85 (титр 1:200, LabVision Corporation, США), Androgen Receptor клон AR411 (титр 1:100, Dako, Данія).

У кожній серії ІГХ реакцій виконувалось негативне контрольне дослідження (один з двох серійних зрізів, поміщених на предметне скло замість первинних антитіл, інкубували з фосфатним буфером (рН 7,4)).

Імуногістохімічна реакція проводилась згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Після інгібування ендогенної пероксидази й обробки тканини 3% розчином перекису водню зрізи тканин інкубували з первинними антитілами протягом однієї години при кімнатній температурі, а потім з біотильованою сироваткою та зі стрептавідин-пероксидазним комплексом (по 30 хв) у вологій камері. Утворений у ході інкубацій мічений пероксидазою стрептавідин-біотиновий комплекс візуалізувався за допомогою інкубації зі свіжовиготовленим розчином діамінобензидину. Після проведення ІГХ реакції зрізи дозабарвлювались гематоксиліном Майєра та поміщалися під покривні скельця.

Результат ІГХ реакцій оцінювали двома способами. В основі першого способу оцінки експресії маркерів естрогену (ER), прогестерону (PR) і андрогену (AR) була бальна система методу суцільного забарвлення для визначення ER-, PR-, AR-статусу (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Оцінка ступенів інтенсивності та поширеності забарвлення клітин в результаті імуногістохімічної реакції (бали) [104]

Інтенсивність	Поширеність забарвлення
0 – немає	(0)– немає забарвлених клітин
1 – слабка	(1)– забарвлених клітин менше ніж 1/100
2 – проміжна	(2)– кількість забарвлених клітин від 1/100 до 1/10
3 – сильна	(3)– кількість забарвлених клітин від 1/10 до 1/3
	(4)– кількість забарвлених клітин від 1/3 до 2/3
	(5)– кількість забарвлених клітин більше ніж 2/3

Загальний бал отримували шляхом додавання бала поширеності забарвлення до бала інтенсивності. Якщо сума балів становила 0–2, вважалось

що ER-, PR-,AR-статус є негативний, за суми балів вище 2 – ER-, PR-, AR-статус був позитивним.

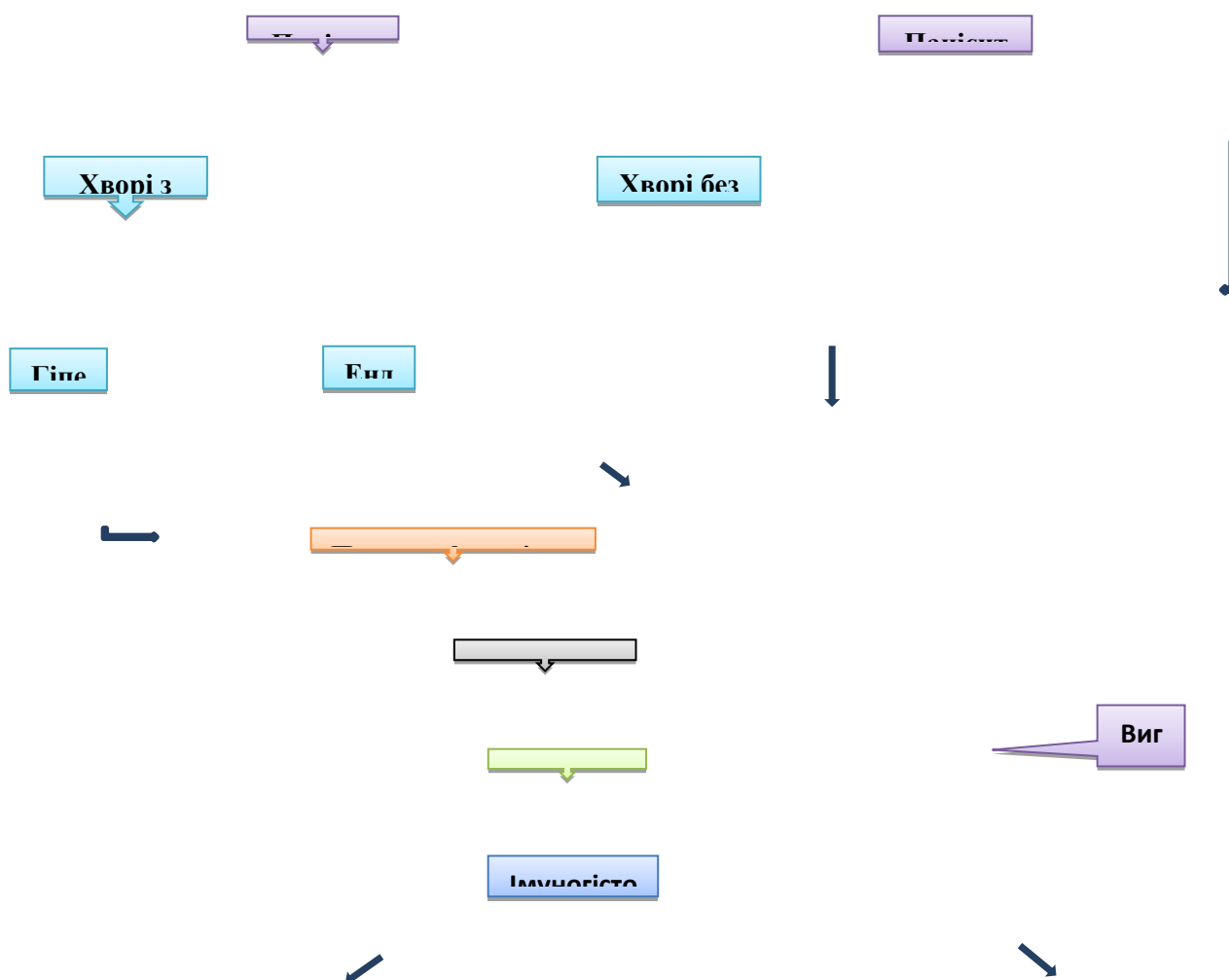
Другий спосіб оцінки є легшим і узагальнюючим, оскільки одночасно враховує як інтенсивність, так і поширеність забарвлення [80, 91]: 0 – відсутність реакції, + – слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромі; ++ – слабка або помірна реакція у великій кількості, або виражена реакція менш ніж у чверті поля зору; +++ – виражена реакція більш ніж у чверті поля зору.

Групування, аналіз і статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням методів варіаційної та кореляційної статистики. Усі обчислення виконували на персональному комп'ютері “ASUSK501” з операційною системою Windows XP, пакетом програм “Microsoft Office” та програмними засобами SPSS for Windows v.7.5.

Проведено кореляційний аналіз між показниками експресії досліджуваних рецепторів: вираховано коефіцієнти кореляції та встановлено наявність і ступінь взаємозв'язку. При позитивному, або прямому, зв'язку, коли зі збільшенням значень однієї ознаки зростають значення іншої, коефіцієнт кореляції набуває позитивного (+) знака і знаходиться в межах від 0 до +1. При негативному, або зворотному, зв'язку, коли зі збільшенням значень однієї ознаки відповідно зменшуються значення іншої, коефіцієнт кореляції супроводжується негативним (-) знаком і знаходиться в межах від 0 до -1. Що сильніший зв'язок між ознаками, то ближче величина коефіцієнта кореляції до 1 і навпаки, що ближче значення коефіцієнта кореляції до 0, то слабкіше залежність. Оцінка отриманих коефіцієнтів кореляції здійснювалася за такою градацією [185]:

- дуже високий ступінь взаємозв'язку – значення коефіцієнта кореляції знаходиться в межах від 0,9 до 1;
- високий ступінь взаємозв'язку – значення коефіцієнта кореляції знаходиться в межах від 0,7 до 0,89;

- середній ступінь взаємозв'язку – значення коефіцієнта кореляції знаходиться в межах від 0,5 до 0,69;
- слабка ступінь взаємозв'язку – значення коефіцієнта кореляції знаходиться від 0,2 до 0,49;
- дуже слабка ступінь взаємозв'язку – значення коефіцієнта кореляції знаходиться від 0 до 0,19.



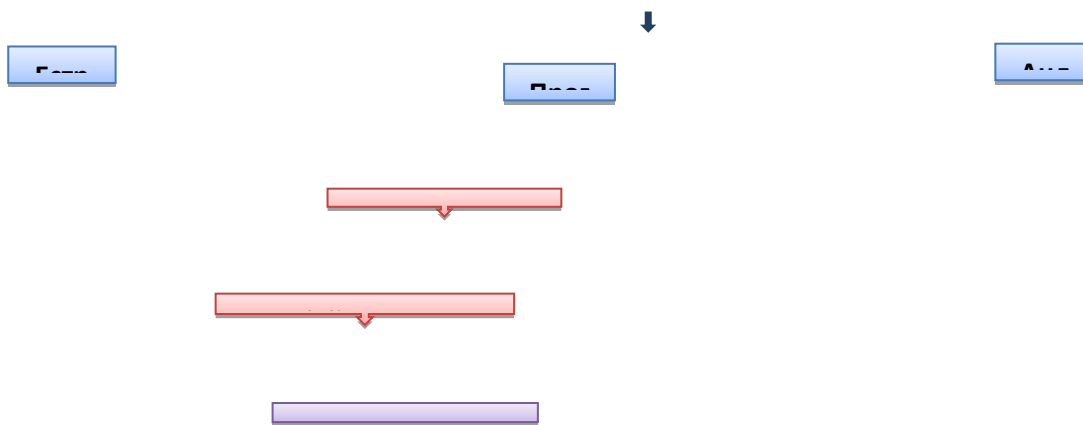


Рис. 2.5 Дизайн дослідження.

На рис. 2.6 представлений дизайн проведеного дослідження із зазначенням груп відібраних жінок залежно від наявності АМ і супутньої патології ендометрію та подальші етапи дослідження.

РОЗДІЛ 3

СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ ШИЙКИ МАТКИ, МІОМЕТРІЯ ТА ПРИДАТКІВ МАТКИ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

У ході роботи було виконано аналіз випадків АМ за віком на час проведення оперативного втручання. Вік, на який припало проведення оперативного втручання у пацієток з АМ, варіював від 49 до 76 років (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вік пацієток з аденоміозом на час проведення оперативного втручання (абс.од.
(%))

Вік (років)	Кількість пацієток
До 60	34 (39,08)
60–69	46 (52,87)

70 і більше	7 (8,05)
-------------	----------

Як видно з табл. 3.1, більше половини досліджуваних жінок (52,87%) на момент проведення оперативного втручання з приводу екстирпації матки з придатками перебували у віці від 60 до 69 років включно. А от частка пацієнток, у яких зазначена операція припала на вік 70 років і старше, була найменшою, лише 8,05%.

Виявлено вікові особливості між пацієнтками з АМ залежно від супутньої патології ендометрія. Помічено, що у групі з АМ і ГПЕ більшість становили пацієнтки у віці до 60 років – 19 (70,37 %) жінок. У групі пацієнток з АМ і ЕКЕ частіше траплялися хворі віком від 60 до 69 років – 20 (66,67%) жінок.

При аналізі розподілу досліджуваних жінок за супутньою гінекологічною патологією встановлено, що в усіх групах виявлялася різноманітна патологія шийки матки (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Патологія шийки матки у досліджуваних групах пацієнток (абс.од. (%))

Гінекологічна патологія	АМ і ГПЕ	АМ і ЕКЕ	АМ і атрофія	Контрольна група
Кістозна трансформація залоз цервікального каналу	9(33,33)**	19(63,33)**	10(33,33) **	15(50,0)
Наботієві кісти	6(22,22)*	-	3(10,0)	-
Хронічний цервіцит	3(11,11)	3(10,0)	3(10,0)	2(6,67)
Ектопія шийки матки	-	6(20,0)	3(10,0)	8(26,67)
Плоскоклітинна метаплазія епітелію цервікального каналу	-	3(10,0)	2(6,67) *	8(26,67)
Дисплазія циліндричного	-	3(10,0)	2(6,67)	-

епітелію				
Залозистий поліп	-	-	-	2(6,67)
Епідермізований ендоцервікоз	-	6(20,0)	3(10,0)	8(26,67)
Без патологічних змін	9(33,33)	8(26,67)	11(36,67)	6(20,0)

Примітки :

1. *- статистично значущі відмінності від контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ** - статистично значущі відмінності між основними групами ($p < 0,05$).

Згідно з даними табл. 3.2, у кожній групі пацієнок було діагностовано випадки з кістозною трансформацією залоз цервікального каналу і хронічним запальним процесом.

Достовірно встановлено, що у хворих на АМ більша можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія, ніж у жінок без АМ ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Патологія міометрія у досліджуваних групах пацієнок (абс.од. (%))

Гінекологічна патологія	АМ і ГПЕ	АМ і ЕКЕ	АМ і атрофія	Контрольна група
Дифузний фіброматоз	15(55,56)*	16(53,33)***	8(26,67)**	5(16,67)
Міома матки	15(55,56)***	6(20,0)**	9(30,0)*	1(3,33)
Без патологічних змін	2(7,41)***	9(30,0)*	16(53,33)***	24(80,0)

Примітки:

1. *- статистично значущі відмінності від контрольної групи ($p < 0,05$);
2. ** - статистично значущі відмінності між основними групами ($p < 0,05$);
3. *** - статистично значущі відмінності між основними та від контрольної груп ($p < 0,05$).

У ході проведеного дослідження спостерігалось переважання кількості пацієток з дифузним фіброматозом у групі з АМ і ЕКЕ порівняно з групами з АМ і атрофією ендометрія та з групою порівняння ($p < 0,05$). Частота міоми матки у групі з АМ і ГПЕ була вищою, ніж у пацієток групи порівняння та групи з АМ і ЕКЕ ($p < 0,05$).

При дослідженні у більшості хворих виявлено склеротичні зміни у тканинах яєчників і маткових труб. У 2 жінок з ГПЕ діагностовано просту муцинозну цистаденому і ще у 2 пацієток – гранульозоклітинну пухлину дорослого типу і гінадробластому діаметром 2,6х 2,5 см. У 5 хворих на ЕКЕ були наявні серозні кісти яєчників. В яєчниках у 3 жінок з АМ і атрофічними змінами спостерігалися серозні цистаденоми, у 2 – муцинозні цистаденоми. Серед пацієток групи порівняння лише в однієї діагностовано зрілу тератому.

Резюме

Більшість досліджуваних жінок перебували у віковому діапазоні від 50 до 70 років: групу з АМ і ГПЕ в основному становили пацієтки у віці до 60 років, а групу з АМ і ЕКЕ – від 60 до 69 років. У кожній групі пацієток були діагностовані випадки з кістозною трансформацією залоз цервікального каналу і хронічним запальним процесом у шийці матки. У хворих на АМ достовірно більшою була можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія, ніж у жінок без АМ.

За матеріалами даного розділу було опубліковано наступні друковані праці, в яких було відображено методи, результати, обговорення та висновки проведених досліджень.

1. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з

ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі.
Science Review. 2018 Feb;2(9):58-60.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ АДЕНОМІОЗУ І ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ.

4.1 Патогістологічне дослідження ендометрія у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія

За наявності простої форми ГПЕ без атипії товщина еутопічного ендометрію сягала 1-2 мм. Межа між ендо- і міометрієм чітко простежувалася. Слизова облонка матки характеризувалась численними нерівномірно розподіленими залозами різної форми (переважно округлої) і величини (від мілких до крупних), включаючи кістозно-розшрені того чи іншого ступеню прояву. Залозистий епітелій структурно мало відрізнявся від епітелію залоз

ендометрію стадії проліферації. Призматичний епітелій характеризувався багаторядним розташуванням сигароподібних багатих хроматином ядер і вираженим апікальним краєм клітин. Ядра були однакової форми і розміру, полярність – збережена. Ядерця не диференціювалися. Цитоплазма – базофільна. Визначалася значна кількість цитогенної строми. Як в залозистому, так і в стромальному, компонентах спостерігали фігури мітозу. Це вказувало на високу проліферативну активність зазначених структур. Кістозно-розширені залози, незважаючи на деяку сплюсненість епітеліальних клітин, зберігали свою багаторядність та мітотичну активність. На окремих ділянках ендометрію в поверхневих відділах визначалися розширені повнокровні судини мікроциркуляторного русла (МЦР).

Випадки з комплексною ГПЕ без атипії на відміну від простої без атипії характеризувалася більш вираженою структурною перебудовою залозистого компоненту: серед численних компактно розташованих залоз різної форми і величини переважали «розгалужені» зі складчастістю в напрямі просвіту залози. Залозистий епітелій характеризувався багаторядністю, мітотична активність варіабельна. Ядра були однакової форми і розміру, полярність – збережена. Ядерця не диференціювалися. Строма слабо виражена, клітини якої мали витягнуту форму. Співвідношення залозистого і стромального компонентів переважала на користь першого (Рис. 4.1.). В стромі, багатій фібробластоподібними клітинами, відзначалася незначна дифузна інфільтрація лімфоцитами, місцями з поодинокими лімфатичними фолікулами, на окремих ділянках – набряк. Кровоносні судини розподілені нерівномірно з переважанням судин МЦР, у поверхневому відділі ендометрію - з розширеним просвітом, явищами стазу.

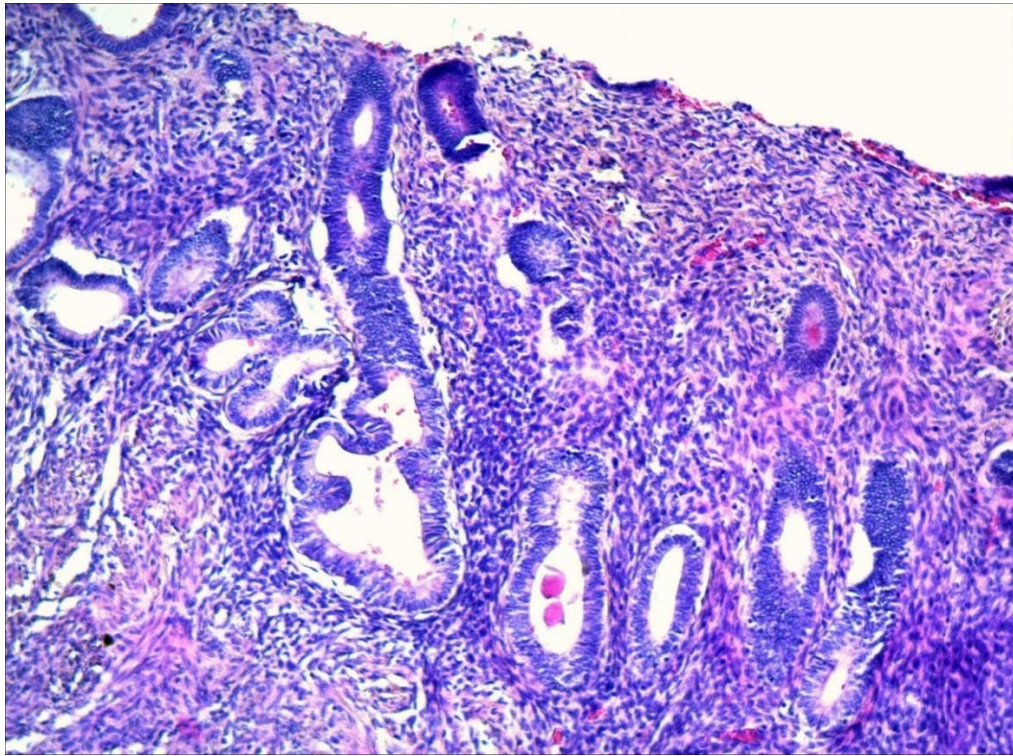


Рис.4.1 Ендометрій жінки 58 років з комплексною гіперплазією ендометрію без атипії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100.

Структурно-функціональні особливості епітелію у випадках простої і комплексної ГПЕ без атипії були схожі, відрізнялися лише конфігурацією маткових залоз і співвідношення епітеліальних і стромальних компонентів. Ендометрій за комплексної атипової ГПЕ характеризувався тканинною і клітинною атипіями в межах епітелію без порушення цілісності базальної мембрани. Вогнища комплексної атипової гіперплазії характеризуються вираженим переважанням залозистого компоненту над стромальним, компактним розташуванням залоз химерної форми з пальцеподібними інвагінаціями в напрямку їх просвіту і наявністю мікропапілярних виступів. Цитоплазма переважно базофільна. Ядра – неправильної округлої дещо витягнутої форми. Зустрічалися як темно-, так і світлозафарбовані ядра. Залозистий епітелій був багаторядним з втратою полярності, патологічними мітозами, мітотична активність – варіабельна. Строма представлена у вигляді вузьких прошарків сполучної тканини між тісно розташованими залозами. У поодиноких залозах відзначена тенденція до формування «епітеліальних

перемичок» і кріброзноподібних структур. Серед кровоносних судин, як і в попередніх випадках, переважали судини МЦР, з поодинокими явищами тромбозу.

4.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія

Проведено ІГХ реакції рецепторного апарату еутопічного ендометрія за наявності ГПЕ з естрогеновими, прогестероновими і андрогеновими маркерами і виявлено певні особливості. На відміну від AR, ER і PR продемонстрували високі середні бали інтенсивності та поширеності забарвлення (табл. 4.1, табл. 4.2).

Таблиця 4.1

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії з гіперплазією ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	2,44±0,23	4,89±0,12**	7,33±0,31	2,44±0,19**	4,78±0,16	7,15±0,27
PR	2,56±0,19*	4,59±0,19***	7,15±0,29	2,81±0,15***	4,48±0,26*	7,3±0,36
AR	0,81±0,15	1,22±0,28	2,04±0,41	0,7±0,18	0,81±0,23	1,52±0,4

Примітка:

1. * – статистично значимі відмінності за балами ER і PR між компонентами ендометрію в групі ($p < 0,05$).
2. ** – статистично значимі відмінності за балами між ER і PR в групі ($p < 0,05$).
3. *** – статистично значимі відмінності за балами, як між компонентами ендометрію, так і між ER і PR в групі ($p < 0,05$).

Методом ІГХ дослідження встановлено, що у групі жінок з ГПЕ майже однаково часто траплялися випадки з інтенсивністю забарвлення ER α 2 і 3 бали як для епітеліальних, так і стромальних елементів еутопічного ендометрія (рис. 4.2).

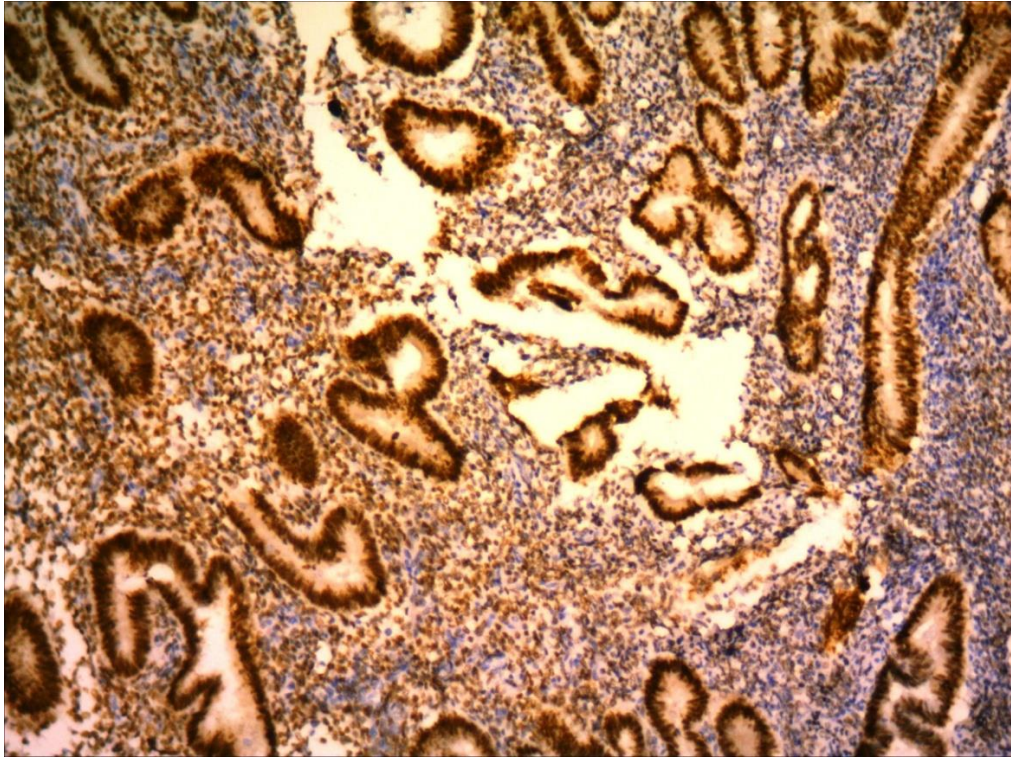


Рис. 4.2 Ендометрій жінки 56 років з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і стромального (3/5) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. $\times 100$.

За рівнем поширеності забарвлення ER частіше була надана оцінка 5 балів: у залозистому компоненті еутопічного ендометрія – у 85,19% випадків, у стромальному – у 77,78%. Найвищі бали рецепторної експресії мали випадки з простою та комплексною формами ГПЕ без атипії. Суттєвих відмінностей у показниках активності рецепторного апарату складових стромі і залоз еутопічного ендометрія до естрогенових маркерів між формами неатипової ГПЕ не виявлено ($p > 0,05$)

Атипова форма ГПЕ характеризувалася помірним і слабким рівнями інтенсивності ІГХ реакції ER еутопічного ендометрія, як у стромальному, так і в залозистому компонентах.

При оцінці інтенсивності забарвлення PR епітелію і строми еутопічного ендометрія у пацієток даної групи частіше за все траплялися 3 бали – у 55,56 і 81,48%, відповідно (рис. 4.3).

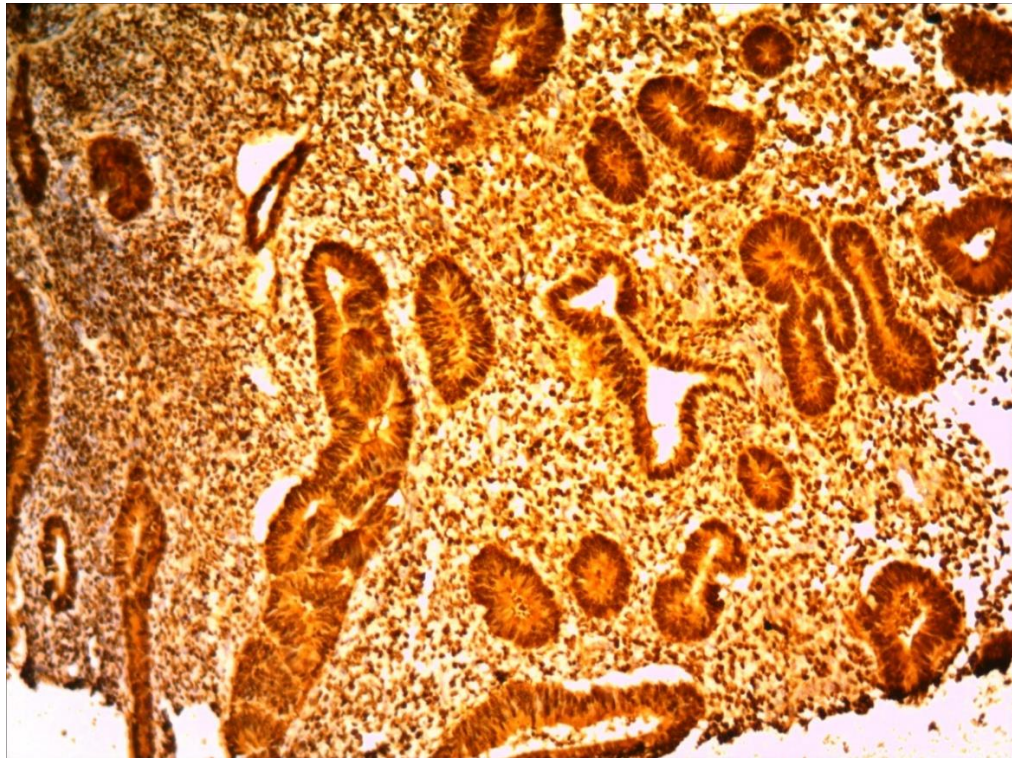


Рис. 4.3 Ділянка аденоміозу жінки 59 років з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і стромального компонентів (3/5). Імуногістохімічна реакція до маркерів прогестерону. х 100.

Встановлено, що за рівнем поширеності забарвлення найвищі бали були у 59,26% жінок як для залозистої, так і для стромальної складових

Виявлено переважання інтенсивності забарвлення PR стромальних клітин над епітеліальними ($p < 0,05$). Експресивна AR в еутопічному ендометрії у більшості випадків мала мінімальні бали (рис. 4.4, див. табл. 4.1).

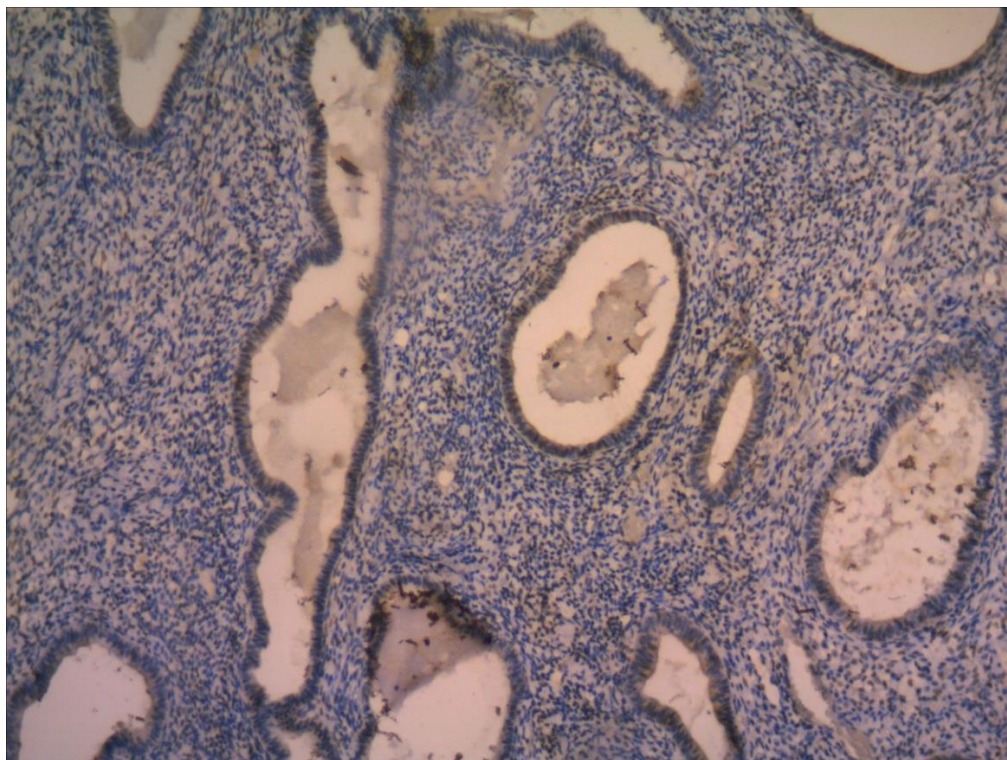


Рис.4.4 Ділянка аденоміозу жінки 59 років з простою гіперплазією ендометрія без атипії. Слабка імуногістохімічна реакція (+) клітин залозистого (1/2) і стромального (1/2) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів андрогену. x 100.

Встановлено достовірне переважання рівня поширеності забарвлення ER над PR у клітинах залоз та рівня інтенсивності забарвлення PR над ER – у клітинах строми ($p < 0,05$).

В епітеліальних клітинах еутопічного ендометрія за ГПЕ більше третини (44,44%) випадків характеризувалися переважанням ER над PR. У стромальному компоненті спостерігалася протилежна ситуація (табл. 4.2, рис. 4.5).

Таблиця 4.2.

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії за аденоміозу і гіперплазії ендометрія, n=27(абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Еутопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний

ER/PR < 1	7(25,93)	12(44,44)
ER/PR = 1	8(29,63)	8(29,63)
ER/PR > 1	12(44,44)	7(25,93)

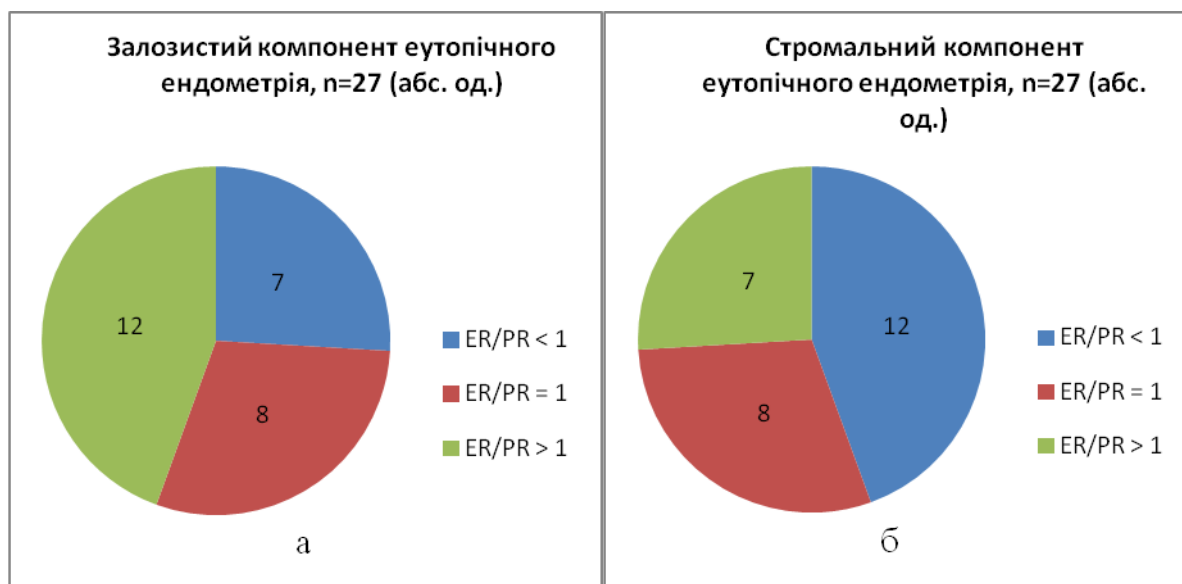


Рис. 4.5 Розподіл пацієток за кількістю випадків відповідно до співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів у еутопічному ендометрії (а, б).

У жінок з простою неатиповою формою ГПЕ спостерігалися фенотипові варіанти співвідношення ER над PR, коли $ER > PR$ або $ER = PR$. За простої неатипової і атипової ГПЕ, окрім зазначених фенотипів, діагностовано випадки, коли $ER < PR$.

4.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності гіперплазії ендометрія

Вогнища ендометріюїдних гетеротопій були представлені дифузною, вогнищевою і вузловою формами. За дифузної форми АМ спостерігалось

більш-менш рівномірне збільшення розмірів і потовщення стінок матки. За вузлової та вогнищевої – нерівномірне збільшення і потовщення за рахунок гіперплазії м'язового шару, що оточував ендометріюідні вогнища. Однак у всіх випадках подібні зміни були незначними. Крім того, стінка матки на розрізі мала характерну пористу будову, подекуди з кістозними утвореннями, заповненими геморагічним вмістом, і ходи («оченята») із сукровицею. Чіткі межі ураження були відсутні.

Мікроскопічно вогнища АМ були представлені ендометріальними залозами, оточеними стромою ендометріального походження (рис 4.6).

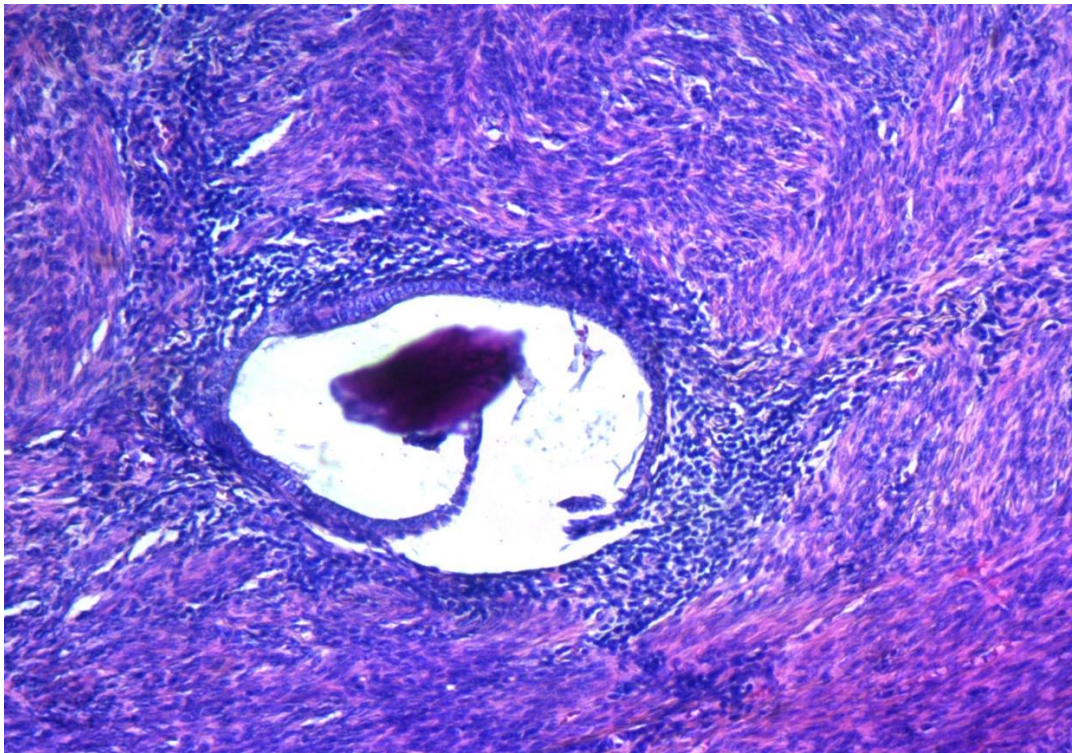


Рис. 4.6 Ділянка аденоміозу у жінки 65 років з простою неатиповою формою гіперплазією ендометрія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 100

Залозисті структури були різної форми і розміру – (від малих зі звуженим просвітом (12,5%) до великих, включаючи кістозно-розширені (87,5%), вкриті циліндричним епітелієм ендометріального типу без ознак функціональної активності або зі слабо вираженими проліферативними змінами.

Строма ектопічних вогнищ складалася з фібробластоподібних клітин з різним вмістом колагенових волокон, гістіоцитів, лімфоцитів (рис. 4.7). Варто зазначити, що в такій стромі клітини були щільно розташовані по відношенню одна до одної. Судинний компонент у більшості випадків був представлений судинами МЦР з явищами стазу. В кількісному співвідношенні в одних ендометріїдних гетеротопіях цитогенна строма переважала над залозистим компонентом, в інших – мала вид вузької смужки навколо залоз.

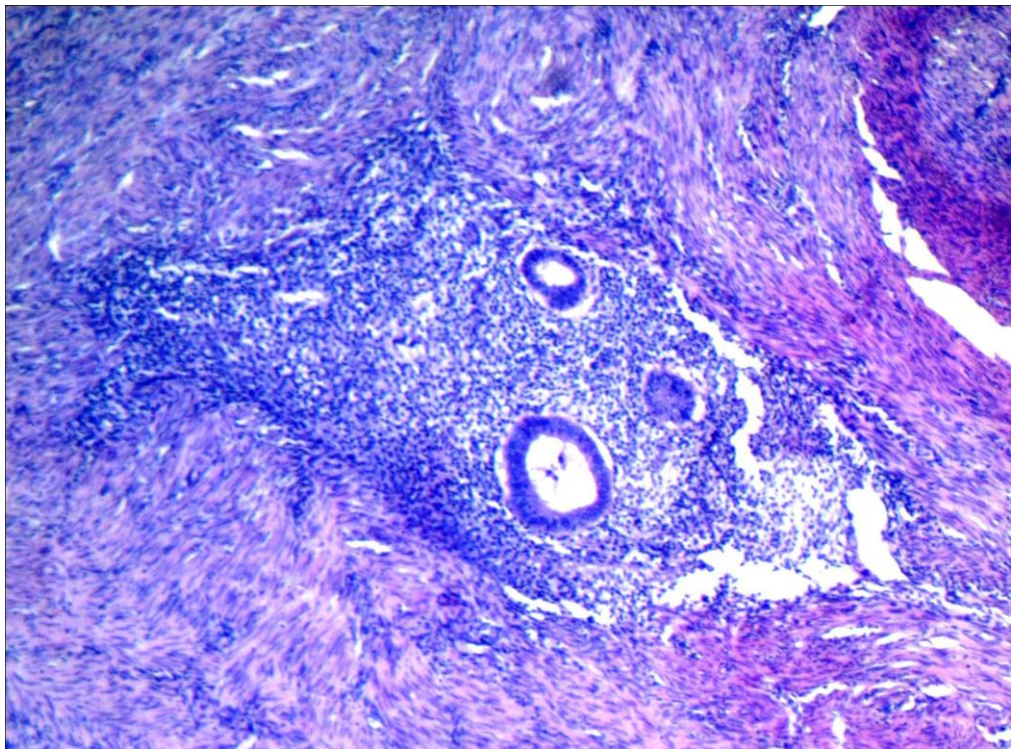


Рис. 4.7 Вогнище аденоміозу у жінки 58 років з простою формою гіперплазії ендометрія без атипії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100.

Ендометріїдні гетеротопії із залозистим епітелієм проліферативного типу і вогнища з функціонально активним залозистим епітелієм спостерігалися поряд в одному фокусі або в різних, на відстані один від одного. В окремих випадках внутрішнього ендометріозу в одній і тій же залозистій структурі виявлялося поєднання епітелію з ознаками проліферативної активності та без такої.

4.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності гіперплазії ендометрія

Імуногістохімічна реакція ER залозистого компонента ектопічних вогнищ за наявності ГПЕ характеризувалася інтенсивністю в 1 бал у 12 (44,44%) випадках і рівнем поширеності забарвлення у 3 бали – у 9 (33,33%) жінок.

Для ER стромальних клітин ендометріодних гетеротопій найбільш розповсюдженою була оцінка у 3 бали за рівнем інтенсивності забарвлення – у 11 пацієток (40,74%). Досить високі бали отримали ER і за рівнем поширеності забарвлення, як наслідок середній сумарний бал експресії ER для елементів стромы сягав $5,52 \pm 0,63$ (рис. 4.8).



Рис. 4.8 Ділянка аденоміозу жінки 64 років за наявності простої гіперплазії ендометрію без атипії. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і стромального компонентів (3/4). Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. x 100.

Варто зазначити, що за простої ГПЕ без атипії активність ER епітеліальних клітин вогнищ АМ мала найвищі показники

Серед показників інтенсивності забарвлення PR епітеліальних клітинах ектопічного ендометрія у 15 (55,55%) хворих спостерігалися оцінки у 2 бали і за поширеністю забарвлення у 13 (48,15%) хворих – 4 бали (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у ектопічному ендометрії за наявності гіперплазії ендометрія ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	1,81±0,31	3,44±0,48	5,15±0,73	2,00±0,30	3,48±0,38	5,52±0,63
PR	2,15±0,25	4,00±0,46	6,15±0,66	2,26±0,31	4,00±0,35	6,26±0,62
AR	0,33±0,18	0,59±0,34	0,93±0,51	0,63±0,28	0,63±0,28	1,26±0,56

Достовірних відмінностей за показниками експресії ER і PR як між компонентами ектопічного ендометрія, так і між самими рецепторами не виявлено.

Експресія AR була відсутня у третини досліджуваних пацієток (66,67%) з внутрішнім ендометріозом і ГПЕ (рис. 4.9).

Було проведено кореляційний аналіз за ІГХ показниками ER, PR і AR залозистого і стромального компонентів між ектопічним і еутопічним ендометріями за наявності ГПЕ (табл. 4.4).

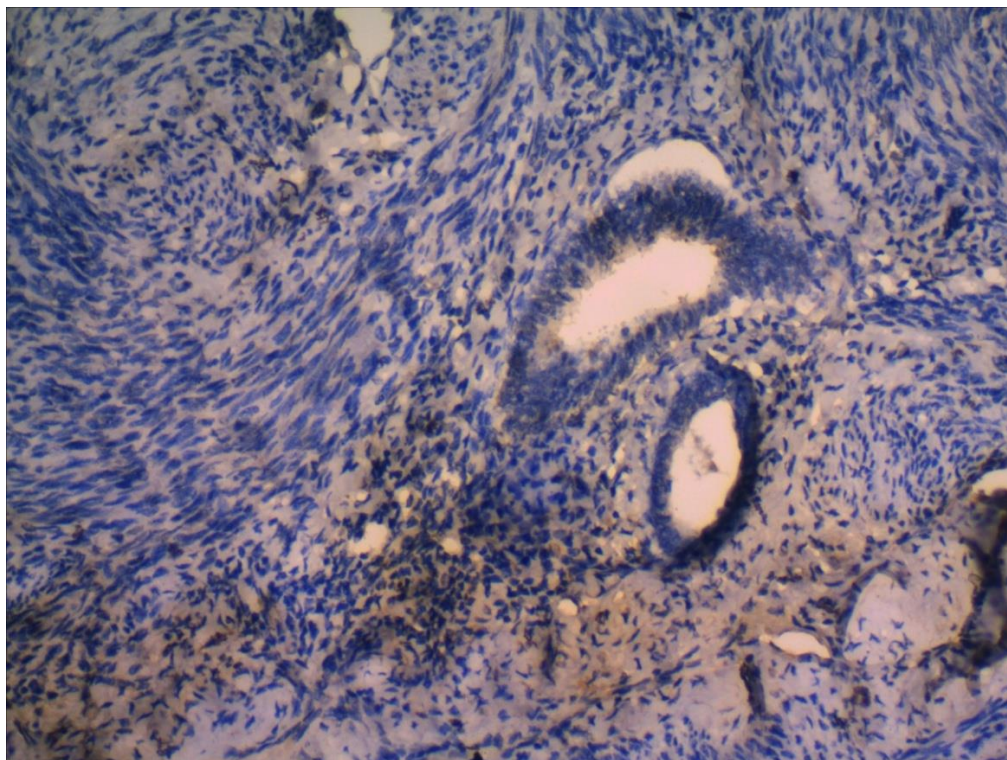


Рис. 4.9 Ділянка аденоміозу жінки 60 років за наявності комплексної гіперплазії ендометрія без атипії. Відсутність імуногістохімічної реакції клітин залозистого (0/0) і стромального (0/0) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів андрогену (0/0). x 200

Таблиця 4.4

Коефіцієнти кореляції показників інтенсивності та поширеності забарвлення забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів між еутопічному та ектопічним ендометріями за наявності гіперплазії ендометрія (r)

Вид рецептора	ER		PR		AR	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
Показник поширеності забарвленості	0,69	0,62	0,51	0,72	0,72	0,76
Показник інтенсивності забарвлення	0,81	0,77	0,66	0,75	0,34	0,56

Як у стромі, так і в залозах для ER і PR спостерігався прямий нестійкий кореляційний зв'язок між еу- та ектопічним ендометріями за поширеністю забарвлення, для AR – прямий стійкий зв'язок. Коефіцієнти кореляції за показниками інтенсивності забарвлення ER епітеліальних ($r=0,81$) і стромальних ($r=0,77$) клітин свідчили про наявність прямого стійкого зв'язку між еу- і ектопічним ендометріями, на відміну від PR і AR.

Аналіз співвідношення ER і PR в ектопічному ендометрії у пацієнтів з ГПЕ виявив перевагу експресивної активності PR над ER у 14 (51,85%) жінок у залозистих клітинах і у 11(40,74 %) – у стромальних (табл. 4.5, рис. 4.10).

Таблиця 4.5

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ектопічному ендометрії з гіперплазією ендометрія, n=27 (абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Ектопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	14(51,85)*	11(40,74)
ER/PR = 1	5(18,52)*	8(29,63)
ER/PR > 1	8(29,63)	8(29,63)

Примітка:

* – статистично значущі відмінності ($p<0,05$).

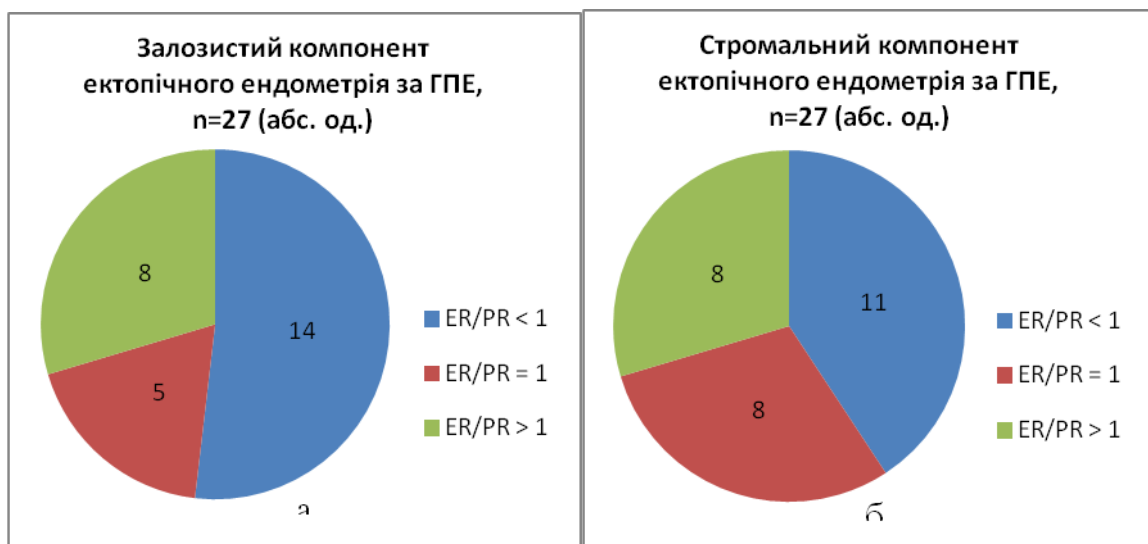


Рис. 4.10. Розподіл пацієток за кількістю випадків відповідно до співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів у ектопічному ендометрії(а, б)

4.5 Патогістологічні особливості міометрія поза зоною аденоміозу у пацієнток з гіперплазією ендометрія

Стосовно морфологічної картини міометрія у жінок з ГПЕ поза зоною ектопічного вогнища та міоматозних вузлів, то для неї виявлені зміни, притаманні періоду постменопаузи, такі як: виражений фіброз м'язового шару матки, збіднення судинного компонента і явища лейоміоматозу.

Траплялися як поодинокі, так і множинні міоматозні вузли, представлені лейоміомами і фіброміомами, розмірами від 0,5 до 8 см у діаметрі. Морфологічна будова їх майже не відрізнялася від будови міоматозних вузлів без ураження АМ.

При гістологічному дослідженні мікропрепаратів тіла матки на розрізі лейоміоматозні вузли мали чіткі контури і добре вирізнялися на тлі навколишнього міометрія. Сам вузол був щільноеластичної консистенції, на розрізі сіро-жовтого або сіро-рожевого кольору. При мікроскопічному дослідженні у тканині вузлів спостерігали ділянки склерозу і гіалінозу.

4.6 Імуногістохімічне дослідження міометрія за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія

Імуногістохімічне дослідження ER міометрія за ГПЕ встановило, що частіше траплялися пацієнтки з інтенсивністю забарвлення у 2 бали незалежно від форми ГПЕ ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Дещо різнилася картина поширеності забарвлення ER відповідно до форми ГПЕ. Рівень експресії зазначених рецепторів знижувався від простої форми ГПЕ без атипії до комплексної ГПЕ з атипією.

Експресивна активність PR більше ніж у половини хворих (62,96 %) була оцінена у 3 бали за рівнем інтенсивності забарвлення. Встановлено достовірне переважання поширеності забарвлення PR з оцінкою у 4 бали в більшості випадків ($p < 0,05$) (рис. 4.11).

Таблиця 4.6

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у міометрії за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Міометрій з ГПЕ	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	2,15±0,14*	3,63±0,28*
PR	2,63±0,19*	4,33±0,18*
AR	0,52±0,19	0,63±0,26

Примітка:

* – статистично значимі відмінності за балами між ER і PR у групі ($p < 0,05$).

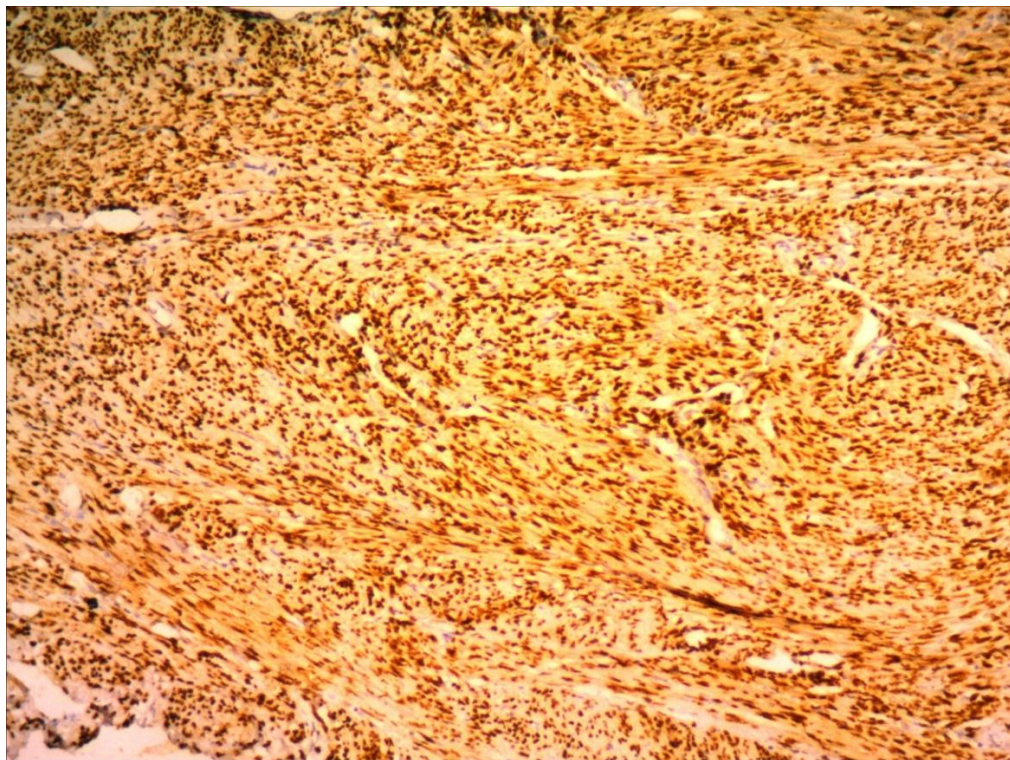


Рис. 4.11 Ділянка міометрія поза зоною ураження аденоміозом у жінки 55 років з простою формою гіперплазії ендометрія без атипії. Виражена імуногістохімічна реакція (3/3). Імуногістохімічна реакція до маркерів прогестерону. x 100

Адренорецептори проявили низькі рівні інтенсивності та поширеності забарвлення, переважно 1 і 0 балів відповідно.

Проведено кореляційний аналіз за показниками інтенсивності та поширеності забарвлення ER-, PR-, AR-рецепторів між експресією рецепторів у фокусах АМ і міометрія. У групі з ГПЕ виявлено прямий стійкий корелятивний зв'язок для AR. Протилежну картину спостерігали для ER і PR, де наявним був переважно прямий нестійкий зв'язок (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і міометрія (r)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвленості	0,71	0,66	0,76	0,66	0,4	0,9
Інтенсивність забарвлення	0,48	0,41	0,71	0,37	0,66	0,81

4.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія

У яєчниках були виявлені атрофічні та склеротичні зміни паренхіми органа. Кірковий шар тонкий. Спостерігалася велика кількість сполучної тканини, що є результатом заміщення інтерстиціальних клітин. Виявлені поодинокі примордіальні й атрезуючі фолікули. Свіжі жовті тіла були відсутні, наявні рубцеві тіла.

У 2 жінок даної групи діагностовано просту муцинозну цистаденому яєчника. Муцинозна цистаденома була представлена багатокамерною кістою, внаслідок чого мала нерівну, дещо горбкувату поверхню. Стінка пухлини мала блискучого вигляду, світло-сірого кольору. Внутрішня поверхня кісти вистелена однорядним високим призматичним секреторного типу епітелієм з

ядрами в базальній частині клітин. Цитоплазма епітелію містила секрет, представлений в'язкою слизоподібною рідиною.

В однієї пацієнтки з АМ і ГПЕ у тканині яєчників була виявлена гранульозноклітинна пухлина (фолікулома) дорослого типу. На розрізі пухлина була буро-сірого кольору. Мікроскопічно вона утворена гранульозними клітинами у вигляді гнізд.

4.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрія

Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності АМ і ГПЕ виявило відсутність ІГХ реакції до естрогенових маркерів у більшості досліджуваних випадків ($p < 0,05$) (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в тканині яєчників за наявності аденоміозу і гіперплазії ендометрію ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Тканина яєчників за ГПЕ	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	0,30±0,18	0,78±0,47
PR	1,19±0,15*	2,33±0,30*
AR	1,11±0,26*	2,44±0,54*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами від ER ($p < 0,05$).

Серед показників рецепторної активності PR достовірно частіше траплялися мінімальні бали інтенсивності ($p < 0,05$). При дослідженні експресії AR більше ніж у третині випадків рівень ІГХ реакції оцінено мінімальними балами.

Кореляційний аналіз за показниками інтенсивності та забарвлення ER і PR як у залозах, так і в стромі виявив прямий, але нестійкий кореляційний зв'язок між фокусами, навпаки, був характерним прямий стійкий зв'язок ($r \geq 0,7$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і яєчниках (r)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвленості	0,62	0,58	0,7	0,3	0,59	0,78
Інтенсивність забарвлення	0,64	0,48	0,8	0,32	0,44	0,75

Резюме

Морфологічна картина переходу ендометрія з гіперплазією від простої неатипової до комплексної атипової форми характеризувалася зростанням тканинної та клітинної атипій в межах епітелію без порушення цілісності базальної мембрани. Виявлено високі показники експресії ER і PR у еутопічному ендометрії на відміну від AR. Встановлено достовірне переважання рівня поширеності забарвлення ER над PR у клітинах залоз і рівня інтенсивності забарвлення PR над ER – у клітинах стромі ($p < 0,05$).

Експресивна активність ER залозистого компонента ектопічних вогнищ за наявності ГПЕ характеризувалася позитивними показниками, однак різнилася залежно від форми залозистої ГПЕ. За простої ГПЕ без атипії рецепторна активність ER епітеліальних клітин вогнищ АМ мала найвищі показники. Схожу ситуацію спостерігали і при аналізі результатів ІГХ реакції з прогестероновими маркерами.

В ектопічному ендометрії з ГПЕ виявлено перевагу експресивної активності PR над ER у залозистих клітинах у 51,85% жінок і у стромальних – у 40,74%. Коефіцієнти кореляції за показниками експресії ER, PR і AR між еу- та ектопічним ендометріями за ГПЕ варіювали у широких межах.

Морфологічна картина тканини яєчників та міометрія у жінок з ГПЕ поза зоною ектопічного вогнища характеризувалася змінами, властивими періоду постменопаузи (явища склерозу та фіброзу відповідно). У міометрії ER і PR проявили помірну і високу експресивну активність відповідно, на відміну від низьких показників AR. За показниками експресії між фокусами АМ і міометрієм та тканиною яєчників виявлено прямий кореляційний зв'язок для всіх трьох груп рецепторів.

За матеріалами даного розділу було опубліковано наступні друковані праці, в яких було відображено методи, результати, обговорення та висновки проведених досліджень.

1. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі. *Art of medicine*. 2018;3(7):123-6.
2. Honcharenko GY. The role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of concomitant endometrial pathology in postmenopause. *Reports of morphology*. 2019;1(25):45-54. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-07

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА
ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ
АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ
АДЕНОМІОЗУ І ЕНДОМЕТРІАЛЬНОЇ КАРЦИНОМИ ЕНДОМЕТРІЯ.

5.1 Патогістологічне дослідження ендометрія за наявності ендометріальної карциноми ендометрія

Для випадків ендометріальної аденокарциноми була характерна наявність залозистих структур, які подібні до залоз нормального ендометрія (рис. 5.1).

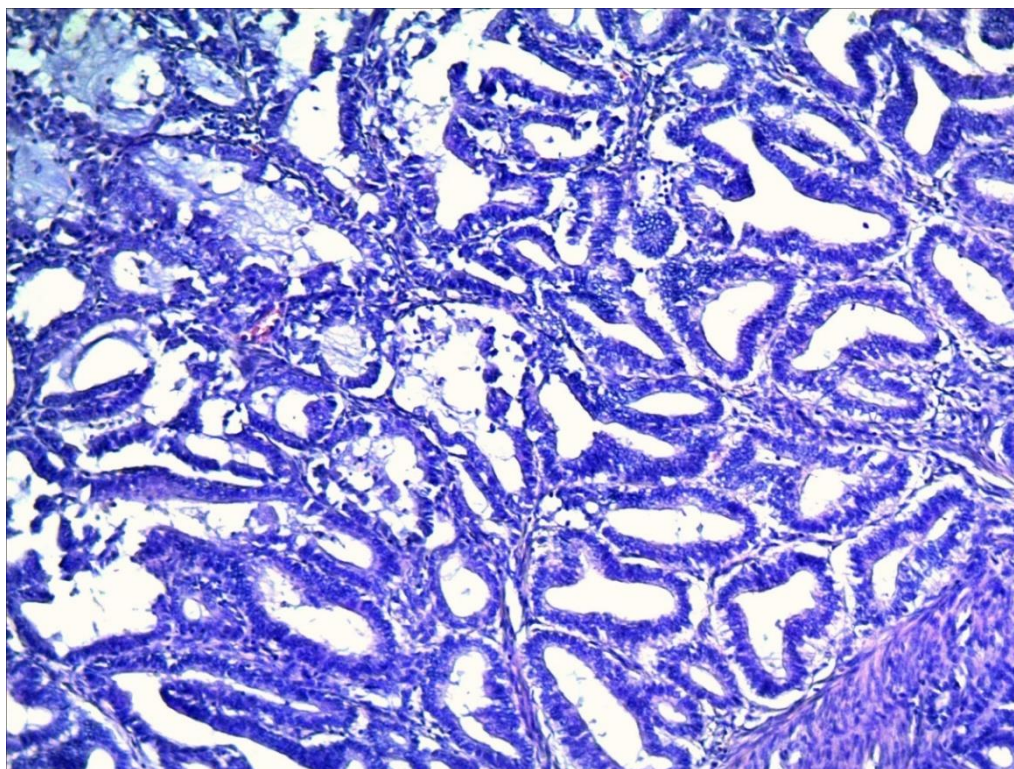


Рис. 5.1 Ендометрій жінки 69 років з ендометріальною карциномою ендометрія G1, тип 1. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100.

Пухлинна тканина складалася з численних структур варіабельної форми, включаючи тубулярні, вкриті епітелієм ендометріального типу з ознаками проліферації й атипії ядер клітин, строма між залозами в невеликій кількості з колагеновими волокнами і капілярами. Деякі залози містили невелику кількість

муцину. Для даної патології були характерні структурна перебудова пухлинної тканини (солідні структури) й атипія ядер епітеліальних клітин, на основі яких і визначався ступінь диференціювання ЕКЕ.

У стромальному компоненті були присутні дифузно розташовані лімфоцити з поодинокими фолікулами, що свідчило про реакцію строми на патологічний процес. У 40% жінок спостерігався значний набряк строми, а у 20% – помірно виражений. Судинний компонент в основному представлений судинами МЦР. Межа між ендометрієм і міометрієм не була ідеально рівною, а більш хвилястою.

За рівнем структурної перебудови найчастіше спостерігалися G1 ЕКЕ у 53,33% пацієток (рис. 5.2), за ступенем ядерної атипії – ступінь 1 – у 70%.

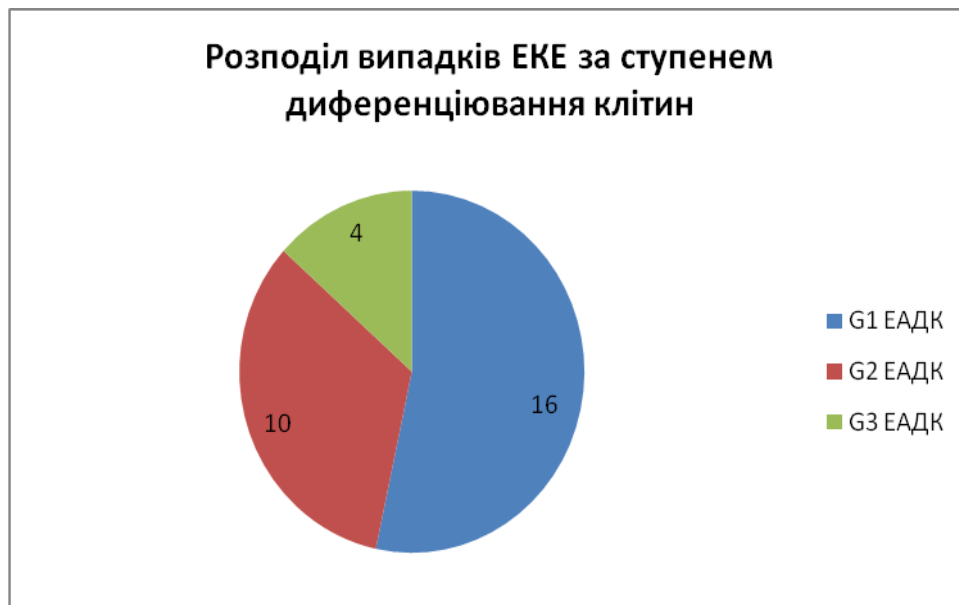


Рис. 5.2 Розподіл випадків ендометріальної карциноми ендометрія за ступенем диференціювання клітин

Зі зниженням рівня диференціювання клітин зростав ступінь інвазії пухлинної тканини, сягаючи подекуди $\frac{3}{4}$ товщини міометрія, і характеризувався дифузним ростом. Траплялася і вузлова форма ЕКЕ, однак представлена вона була лише G1 ЕКЕ.

5.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія

Серед жінок з G1 ЕКЕ найчастіше траплялися пацієнтки з максимальним рівнем інтенсивності (3 бали) і високими показниками поширеності (4 та 5 балів) забарвлення ER залозистих клітини. За G3 ЕКЕ спостерігалася кардинально зворотна ситуація з мінімальними балами експресії рецепторів епітеліальних клітин. Окремі випадки характеризувалися повною відсутністю ІГХ реакції. Проміжне місце посідали жінки з G2 ЕКЕ, яким переважно були властиві 2 і 4 бали відповідно за ступенем інтенсивності та поширеності забарвлення.

Стромальний компонент мав достовірно нижчі бали інтенсивності та поширеності забарвлення ER порівняно із залозистими клітинами в усій групі ($p < 0,05$) (рис. 5.3) .

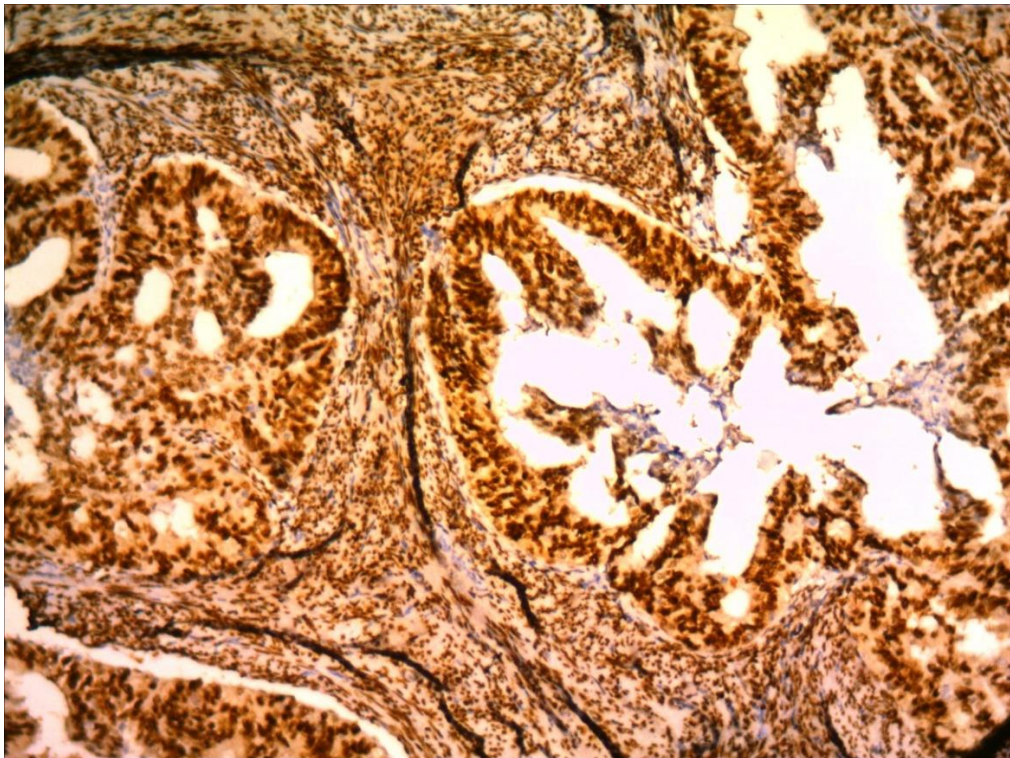


Рис. 5.3 Ендометрій жінки 72 років з ендометріальною карциномою ендометріяG2, тип 1. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і стромального (3/5) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. x 100

Схожу з експресією ER епітеліальних клітин ситуацію спостерігали при визначенні експресії PR: максимальні показники рецепторної активності – частіше за G1 ЕКЕ, помірні – за G2 ЕКЕ, мінімальні – за G3 ЕКЕ (рис. 5.4). Остання подекуди характеризувалася повною відсутністю ІГХ реакції.

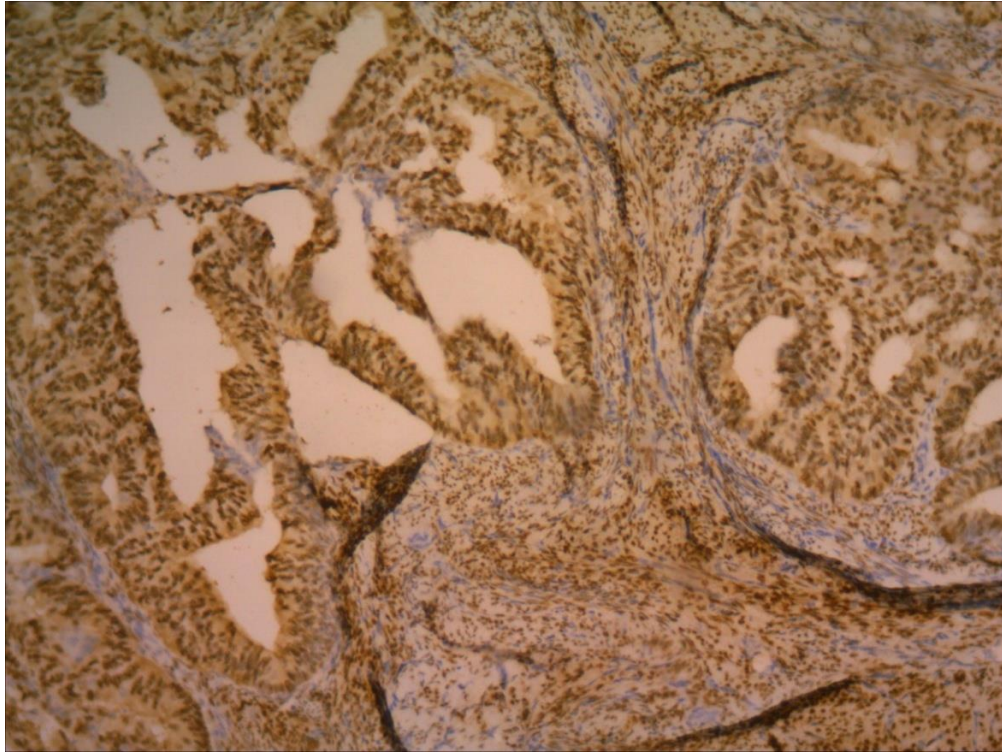


Рис. 5.4 Ендометрій жінки 72 років з ендометріальною карциномою ендометрія G2, тип 1. Виражена імуногістохімічна реакція (++++) клітин залозистого (3/5) і стромального (3/4) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів прогестерону. x 100

Переважно у даній групі траплялися жінки з інтенсивністю забарвлення стромы у 3 бали і поширеністю – у 4 бали. Однак відмічалася повна відсутність експресії клітин за G3 ЕКЕ. Експресія рецепторів в стромі з PR достовірно вища, ніж до естрогенових ($p < 0,05$)(табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в еутопічному ендометрії з ендометріальною карциномою ендометрія ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептору	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	2,37±0,32*	3,83±0,42*	6,20±0,71*	1,40±0,29***	2,77±0,35***	4,17±0,6***
PR	2,38±0,29	4,00±0,39	6,40±0,66	2,07±0,30**	3,55±0,47**	5,53±0,76**
AR	0,57±0,24	0,77±0,38	1,33±0,62	0,57±0,20	0,90±0,37	1,40±0,55

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за балами ER і PR між компонентами ендометрія в групі ($p < 0,05$).
2. ** – статистично значущі відмінності за балами між ER і PR в групі ($p < 0,05$).
3. *** – статистично значущі відмінності за балами як між компонентами ендометрія, так і ER і PR у групі ($p < 0,05$).

Як помітно з табл. 5.1, середній сумарний бал експресії рецепторів епітеліальних клітин до ER суттєво не відрізнявся від такого до PR.

Експресивна активність AR залозистих і стромальних елементів мала мінімальні бали, як за показниками інтенсивності, так і поширеності забарвлення (рис. 5.5).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у 13 (43,33%) з 30 жінок у залозистому компоненті еутопічного ендометрію наявний нормальний розподіл ER і PR, тобто такий, за якого співвідношення зазначених рецепторів прямує до 1, а в стромальному ER/PR = 1 – лише у 8 (26,67%) пацієнток (табл. 5.2). Слід зазначити, що у 16 (53,33%) випадках у стромі спостерігалось достовірне зменшення рецепторів до естрогену на фоні збільшення рецепторів до прогестерону (ER/PR < 1) ($p < 0,05$).

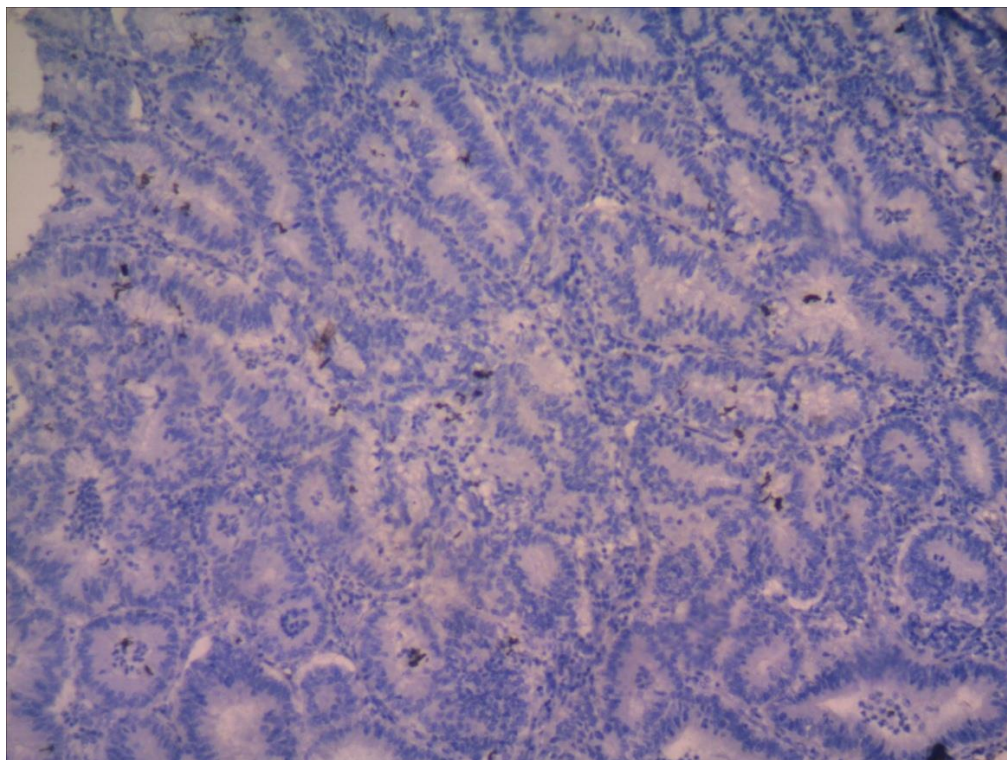


Рис. 5.5 Ендометрій жінки 70 років з ендометріальною карциномою ендометрія G1, тип 1. Відсутність імуногістохімічної реакції клітин залозистого (0/0) і стромального (0/0) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів андрогену. x 100

Таблиця 5.2.

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії за аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія, n=30 (абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Еутопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	10(33,33)	16(53,33)
ER/PR = 1	13(43,33)	8(26,67)*
ER/PR > 1	7(23,33)	6(20,0)*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER<PR (p<0,05).

5.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності ендометріальної карциноми ендометрія

Морфологічна картина ендометріюїдних гетеротопій за наявності ЕКЕ при забарвленні гематоксилином та еозином мало відрізнялася від такої у жінок з ГПЕ (рис. 5.6).

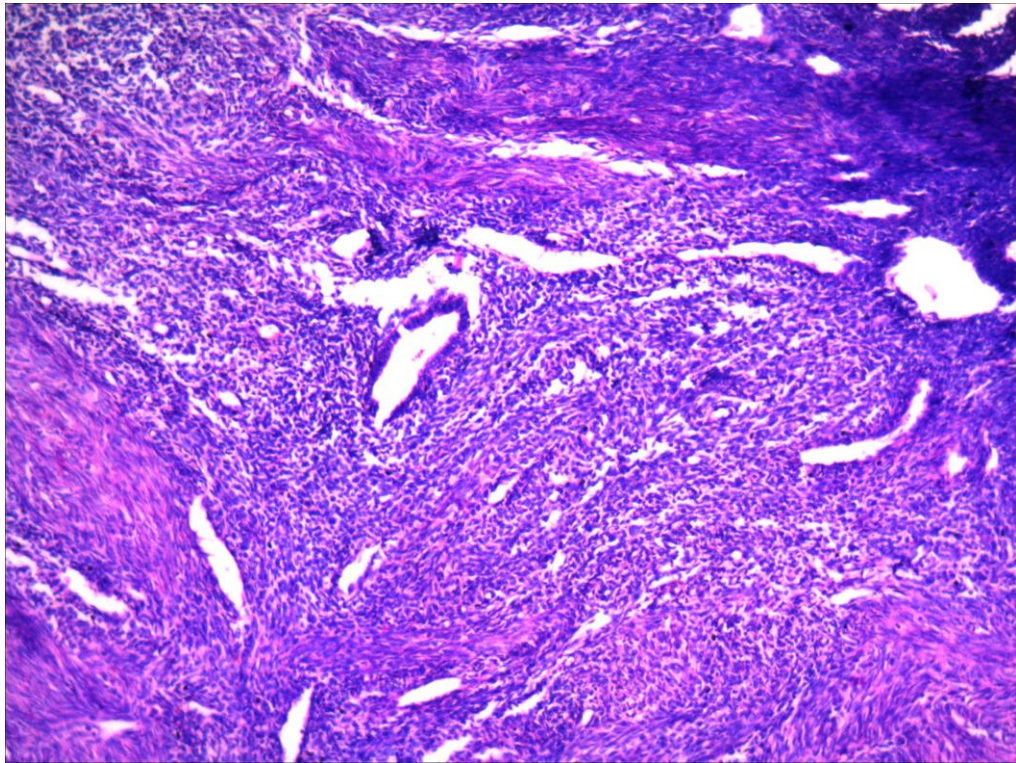


Рис. 5.6 Вогнище аденоміозу у жінки 63 років з G2 ендометріальною карциномою ендометрія. Забарвлення гематоксилином і еозином. x 50

Виявлені як неактивні, так і активні фокуси АМ, в яких спостерігалось збереження секреторної функції. Залози активних вогнищ АМ мали звивисту або пряму форму з високим циліндричним епітелієм і розташованими на різних рівнях ядрами з мітозами. Для активного АМ характерною була проліферація епітелію залоз. Подекуди виявлено секреторну активність.

У залозистому компоненті спостерігалися зміни аналогічні змінам в ендометрії за нормального менструального циклу (типу фази проліферації) або за гіперплазії ендометрія (атипова та неатипова ГПЕ). Строма цитогенна і пухка.

Залози неактивних вогнищ мали пряму форму переважно з вузьким просвітом, однак подекуди траплялися кістозно розширені. Епітелій був сплющений, кубічний або індиферентний, мітози відсутні. В ендометріїдних кістах при АМ епітелій інколи взагалі не визначався. Строма склерозована і компактна. Виявлялися вогнища з комбінованим варіантом поєднання активного і неактивного АМ.

Вогнищ зі злоякісною трансформацією не виявлено.

5.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності ендометріальної карциноми ендометрія

У клітинах ектопічного епітелію за ЕКЕ у 53,33% випадків спостерігалася інтенсивність забарвлення ER у 2 бали і у 66,67% - поширеність у 3 бали (рис. 5.7).

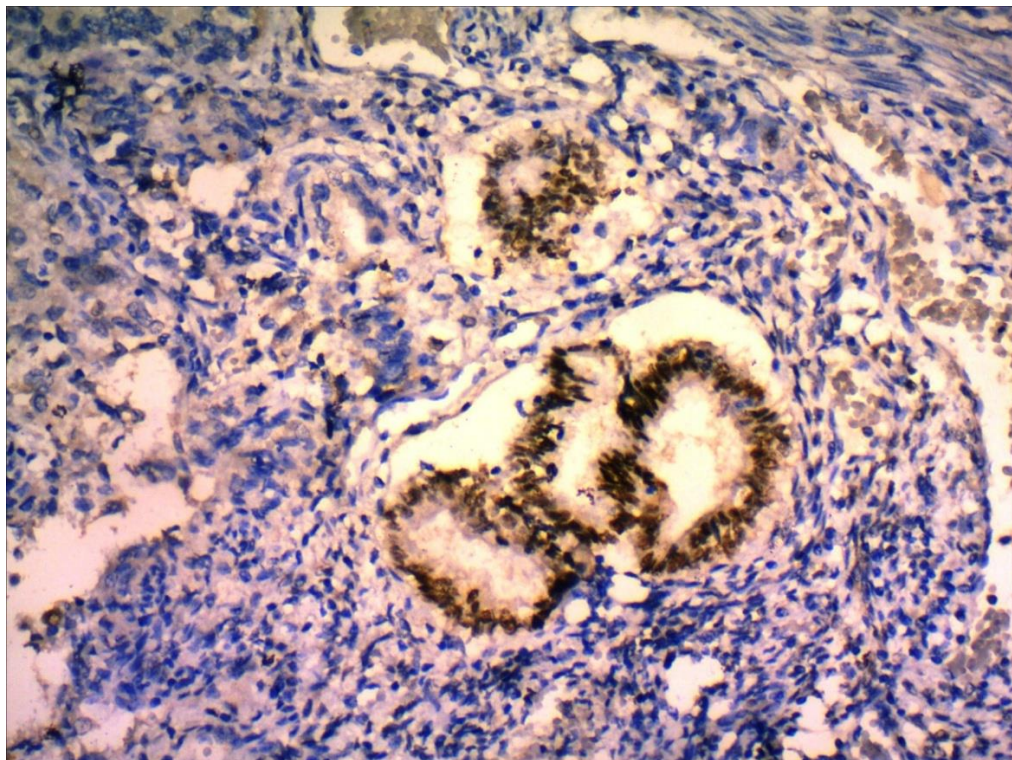


Рис. 5.7 Ділянка аденоміозу жінки 66 років за наявності ендометріальної карциноми ендометрія G2. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого і слабка (+) стромального компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. х 200

Достовірно вищі показники поширеності забарвлення ER характерні були для залозистих клітин. Як наслідок, сумарний бал був вищим у клітинах залоз, ніж строми ($p < 0,05$). Варто зазначити, що вищі бали експресії ER спостерігалися за ЕКЕ G1 і мінімальні, а подекуди і повна відсутність ІГХ реакції, – за ЕКЕ G3. Таким чином, була виявлена закономірність залежності експресивної активності від рівня диференціювання клітин, як і у випадках з АМ і ГПЕ.

При визначенні експресії PR у залозистому компоненті ектопічного ендометрія за ЕКЕ найрозповсюдженішими були інтенсивність у 2 бали і поширеність забарвлення у 3 бали, а у стромальному – 2 і 4 бали відповідно. У результаті саме PR були притаманні найвищі порівняно з іншими середні показники рецепторної активності (рис. 5.8).

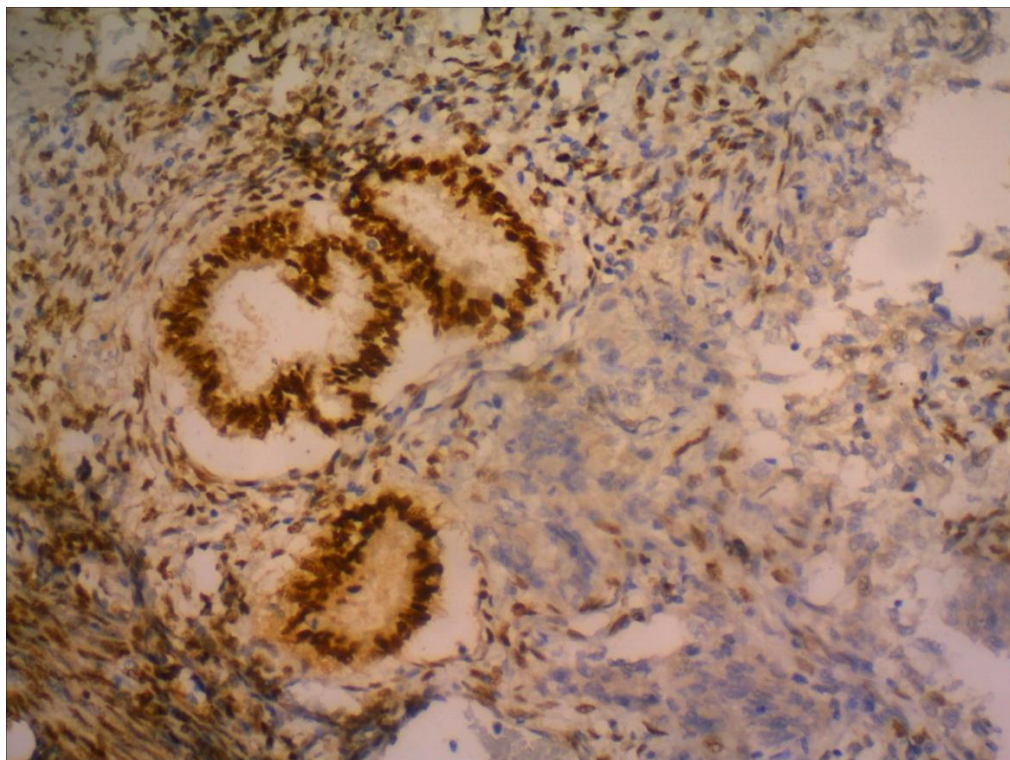


Рис. 5.8 Ділянка аденоміозу жінки 66 років за наявності G2 ендометріальної карциноми ендометрія. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і помірна (++) стромального (2/4) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. х 200

У групі пацієнок з АМ і ЕКЕ у стромі спостерігається вищий рівень експресії PR, ніж ER, на відміну від залозистого компонента (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у ектопічному ендометрії за наявності ендометріальної карциноми ендометрія ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептору	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	1,67±0,24	3,00±0,34*	4,67±0,53*	1,43±0,24**	2,37±0,49***	3,80±0,6***
PR	2,00±0,34	3,31±0,51	5,30±0,81	2,00±0,34**	3,31±0,51**	5,17±0,85**
AR	0,50±0,21	0,87±0,41	1,37±0,60	0,87±0,16	1,40±0,36	2,27±0,48

Примітки:

1. * –статистично значущі відмінності за балами ER і PR між компонентами ендометрія у групі ($p < 0,05$).
2. ** –статистично значущі відмінності за балами між ER і PR у групі ($p < 0,05$).
3. *** –статистично значущі відмінності за балами як між компонентами ендометрія, так і між ER і PR у групі ($p < 0,05$).

Імуногістохімічна реакція з AR у залозистих клітинах частіше була відсутня, у стромі – мала мінімальні показники рецепторної експресії.

Аналіз коефіцієнтів кореляції між екто- і еутопічним ендометріями за наявності ЕКЕ виявив прямий стійкий зв'язок за поширеністю забарвлення як у стромі, так і в залозах для всіх трьох груп рецепторів, за винятком PR стромального компонента ($r=0,68$) (табл. 5.4).

Схожу ситуацію спостерігали і при встановленні кореляційних зв'язків між еу- і ектопічним ендометріями за інтенсивністю забарвлення.

Таблиця 5.4

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в еутопічному та ектопічному ендометрії за наявності ендометріальної карциноми ендометрія (r)

Вид рецептора	ER		PR		AR	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
Компонент ендометрія						
Показник поширеності забарвленості	0,9	0,8	0,87	0,68	0,96	0,81
Показник інтенсивності забарвлення	0,74	0,73	0,81	0,69	0,93	0,6

Співвідношення ER/PR = 1 в епітеліальних клітинах вогнищ АМ встановлено у 19 (63,33%), що достовірно частіше виявлялося ніж інші фенотипи розподілу рецепторів ($p < 0,05$) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ектопічному ендометрії, n=30 (абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Ектопічний ендометрій	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	9(30,0)*	13 (43,33)**
ER/PR = 1	19(63,33)	15(50,0)**
ER/PR > 1	2(6,67)*	2(6,67)

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER=PR ($p < 0,05$);
- ** – статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER=PR ($p < 0,05$).



Рис. 5.9

кількістю випадків співвідношення прогестеронових



Розподіл пацієнок за відповідно до естрогенових і рецепторів у

ектопічному ендометрії (а, б)

Як помітно з рис. 5.9, у всіх пацієнок переважання ER над PR у стромі ендометріюїдних гетеротопій трапляється рідше, ніж інші фенотипові варіанти розподілу рецептів ($p < 0,05$).

5.5 Патогістологічні особливості міометрію поза зоною аденоміозу у пацієнок з ендометріальною карциномою ендометрія

Щодо патоморфологічної картини міометрія у жінок з ЕКЕ поза зоною ектопічного вогнища та міоматозних вузлів, то для неї були характерні явища фіброматозу та лейоміоматозу. Лімфоцитарні інфільтрати оточували не тільки вогнища ендометріюїдних гетеротопій, вони мали і дифузний характер, розташовуючись переважно периваскулярно. У міометрії поза АМ спостерігалися повнокров'я судин МЦР, лімфостаз і набряк периваскулярної клітковини, які є ознаками гіпоксії.

5.6 Імуногістохімічне дослідження міометрію за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія

Вивчення реакції рецепторного апарату міометрія за наявності ЕКЕ ендометрію до маркера естрогену встановило, що інтенсивність у 1 бал і поширеність забарвлення у 4 бали траплялися у 43,33% випадків.

При вивченні молекулярно-біологічних властивостей PR більше ніж у половини пацієнок спостерігалися показники інтенсивності у 3 бали і

поширеності забарвлення у 4 бали, незалежно від ступеня диференціації клітин ЕКЕ. У більшості випадків ІГХ реакція AR була відсутня (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення Естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в міометрії за наявності ендометріальної карциноми ендометрія ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Міометрій з ЕКЕ	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	1,63±0,32*	2,63±0,32*
PR	2,41±0,28*	3,83±0,29*
AR	0,5±0,2	1,0±0,44

Примітка:

* – статистично значимі відмінності за балами між ER і PR в групі ($p < 0,05$).

У групі пацієток з АМ і ЕКЕ спостерігалася дещо відмінна від групи жінок з АМ і ГПЕ за результатами кореляційного аналізу ситуація. Коефіцієнти кореляції за ІГХ показниками PR і AR свідчили переважно про прямий стійкий зв'язок між фокусами АМ і міометрієм. Особливої уваги заслуговують значення коефіцієнтів кореляції для AR (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і міометрія ($M \pm \delta$, бали)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвленості	0,63	0,83	0,79	0,78	0,75	0,59

Інтенсивність забарвлення	0,78	0,76	0,79	0,67	0,84	0,56
---------------------------	------	------	------	------	------	------

Для епітеліальних клітин спостерігався прямий стійкий високий кореляційний зв'язок між фокусами АМ і міометрієм, на відміну від стромальних елементів.

5.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок аденоміозом і ендометріальною карциномою ендометрія

У тканині яєчників пацієток з АМ і ЕКЕ спостерігалися явища склерозу та рубцеві тіла (рис. 5.10).

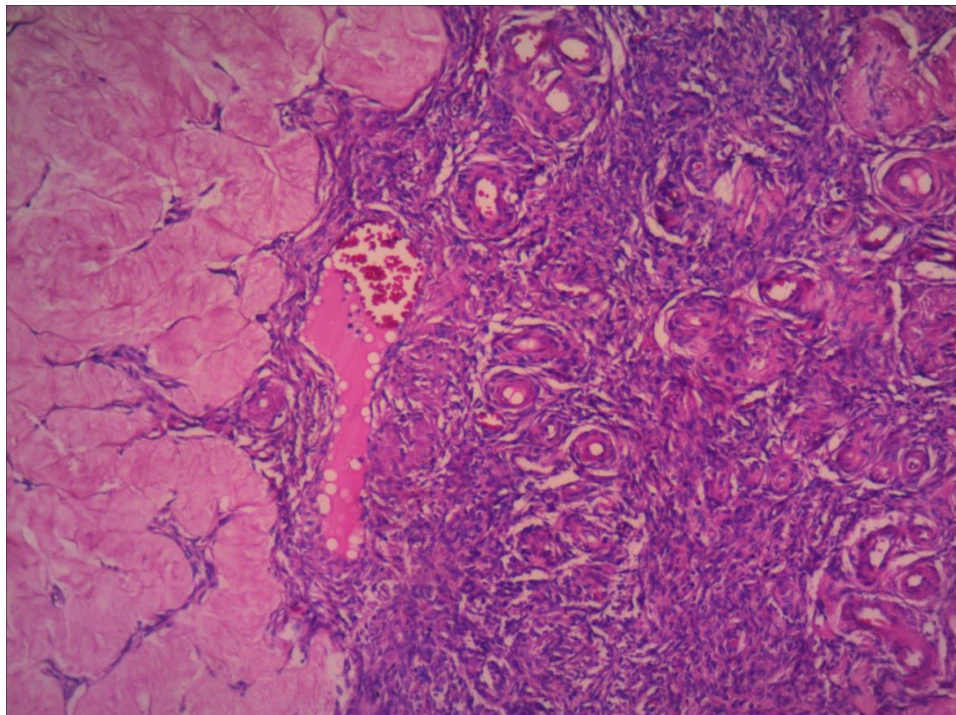


Рис. 5.10 Фрагмент тканини яєчника жінки 59 років з G 2 ендометріальною карциномою ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200.

У 3 пацієток було діагностовано серозні кісти яєчників, що являли собою щільний пухир з прозорим солом'яно-жовтим рідким вмістом. Стінка утворення була з епітеліальної тканини.

5.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія

Експресія досліджуваних рецепторів у тканині яєчників нагадувала таку у тканині яєчників за АМ і ГПЕ: ER більше ніж половини випадків не проявили своєї рецепторної активності на відміну від низьких показників експресії PR і AR (табл. 5.8, рис.5.10)

Таблиця 5.8

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення Естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в тканині яєчників за наявності аденоміозу і ендометріальної карциноми ендометрія (M± δ, бали)

Вид рецептора	Тканина яєчників за ЕКЕ	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	0,30±0,17	0,30±0,17
PR	1,70±0,38*	2,83±0,56*
AR	1,60±0,47*	2,75±0,73*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами від ER (p<0,05).

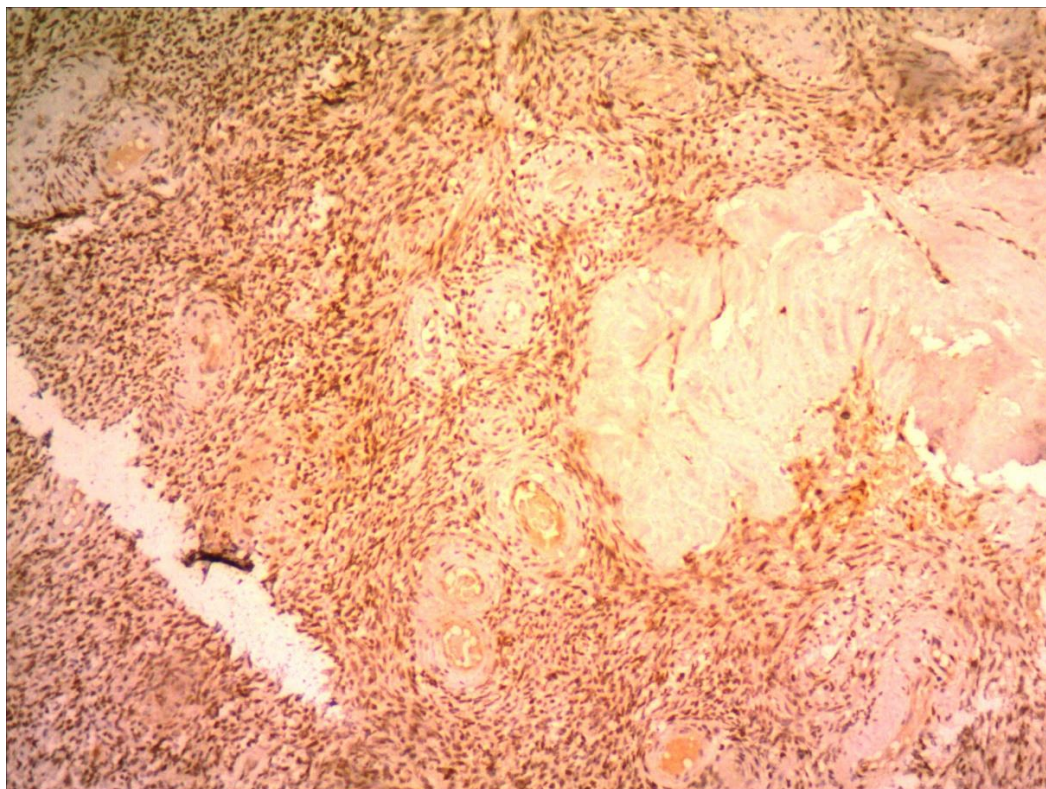


Рис. 5.10 Ділянка яєчника жінки 58 років з аденоміозом і ендометріальною карциномою ендометрія. Виражена імуногістохімічна реакція (+++). Імуногістохімічна реакція до маркерів андрогену. x 100

У групі жінок з АМ і ЕКЕ коефіцієнти кореляції свідчили про наявність прямого нестійкого зв'язку між ІГХ показниками ектопічного ендометрія і яєчників (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і яєчниках (r)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвленості	0,43	0,84	0,66	0,66	0,84	0,79
Інтенсивність забарвлення	0,56	0,52	0,79	0,63	0,59	0,77

Виняток становили лише AR у стромі вогнищ AM, між значеннями активності рецепторного апарату яких і яєчниками встановлено прямий стійкий кореляційний зв'язок ($r=0,79$; $r=0,77$).

Резюме

Для ЕКЕ були характерні структурна перебудова пухлинної тканини (солідні структури) і атипія ядер епітеліальних клітин. Зі зниженням рівня диференціювання клітин зростав рівень інвазії пухлинної тканини.

Найчастіше траплялися випадки G1 ЕКЕ, що оцінені максимально за рівнем інтенсивності (3 бали) і досить високо за поширеністю забарвлення (4 бали) ER і PR. Показники рецепторної активності зростали пропорційно росту рівня диференціації клітин.

Для фокусів AM за ЕКЕ виявлена аналогічна закономірність залежності експресивної активності ER від рівня диференціювання клітин, як і для випадків з AM і ГПЕ. Позитивні рівні рецепторної експресії ER і PR свідчили про збереження естрогенового і прогестеронового потенціалів у ендометрійних гетеротопіях за ЕКЕ.

Нормальне співвідношення ER і PR у фокусах внутрішнього ендометріозу відмічалось більше ніж у половини випадків AM і ЕКЕ, що свідчить про більш-менш збалансований гормональний стан патологічних вогнищ. Кореляційний аналіз між показниками рецепторної активності екто- і еутопічного ендометріїв за наявності ЕКЕ виявив прямий стійкий зв'язок.

У тканині яєчників та міометрії пацієнток з AM і ЕКЕ були виявлені аналогічні морфологічні зміни, як і у жінок з AM і ГПЕ. Рецепторна активність ER і PR міометрія характеризувалася позитивними показниками. У тканині яєчників ІГХ реакція з естрогеновими маркерами переважно була відсутня. У групі жінок з AM і ЕКЕ коефіцієнти кореляції свідчили про наявність прямого зв'язку між ІГХ показниками ектопічного ендометрія і яєчників та міометрія.

За матеріалами даного розділу було опубліковано наступні друковані праці, в яких було відображено методи, результати, обговорення та висновки проведених досліджень.

1. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі. *Science Review*. 2018 Feb;2(9):58-60.
2. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. *World science*. 2018 June;6(34):50-53 .

РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА
ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ, ВОГНИЩ
АДЕНОМІОЗУ, МІОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ
АДЕНОМІОЗУ І АТРОФІЇ ЕНДОМЕТРІЯ

6.1 Патогістологічне дослідження ендометрія за наявності аденоміозу та атрофії ендометрія

Випадки атрофії ендометрія характеризувалися відсутністю чіткого розмежування функціонального і базального шарів ендометрія, відносно невеликою товщиною, яка не перевищувала 0,1 см, а інколи і 0,5 мм. Залози мали косий нахил, здебільшого паралельно поверхні слизової оболонки матки, вистелені переважно однорядним низьким кубічним, циліндричним, сплющеним або індиферентним епітелієм (рис. 6.1).

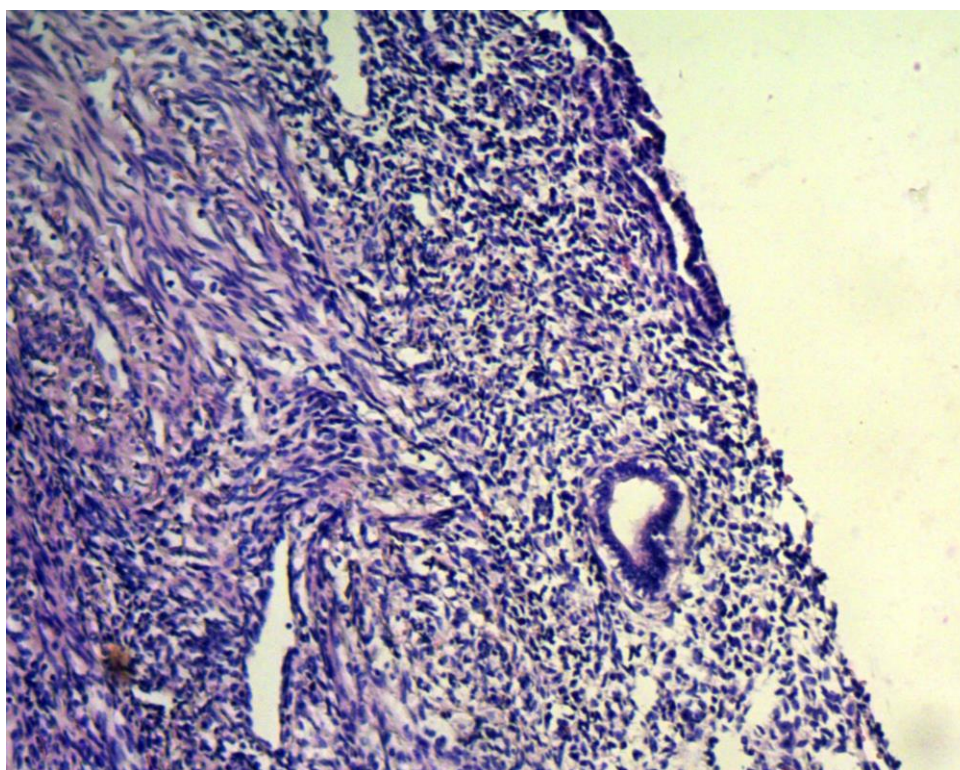


Рис. 6.1 Атрофія ендометрія за наявності аденоміозу у жінки 73 років. Забарвлення гематоксилином і еозином. x100

Ядра розташовані на різних рівнях. Мітози відсутні. Спостерігали переважно залози з вузьким просвітом, однак траплялися і кістозно розширені. За останніх ендометрій був досить високим і складався з численних різної форми та розміру кістозно змінених залоз. Строма зі значним вмістом фібробластних клітин і колагенових волокон переважала над залозами. Інфільтрація представлена поодинокими дифузно розсіяними лімфоцитами. Судинний компонент слабо виражений, представлений переважно атеросклеротично зміненими артеріями і венами з явищами стазу та тромбозу.

6.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія

Серед пацієнок 3-ї групи частіше траплялися жінки з інтенсивністю забарвленням ER 2 бали у клітинах залозистого (56,67%) і 3 бали – стромального (40%) компонентів (табл. 6.1) (рис. 6.2).

Таблиця 6.1

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії з атрофією
($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	1,45±0,29	2,95±0,66	4,43±0,77	1,70±0,39	2,75±0,53	4,57±0,74
PR	1,95±0,43	3,50±0,75	5,17±0,91	2,05±0,45	3,50±0,71	5,47±0,94
AR	0,40±0,21	0,85±0,50	1,13±0,57	0,75±0,46	0,87±0,46	1,33±0,74

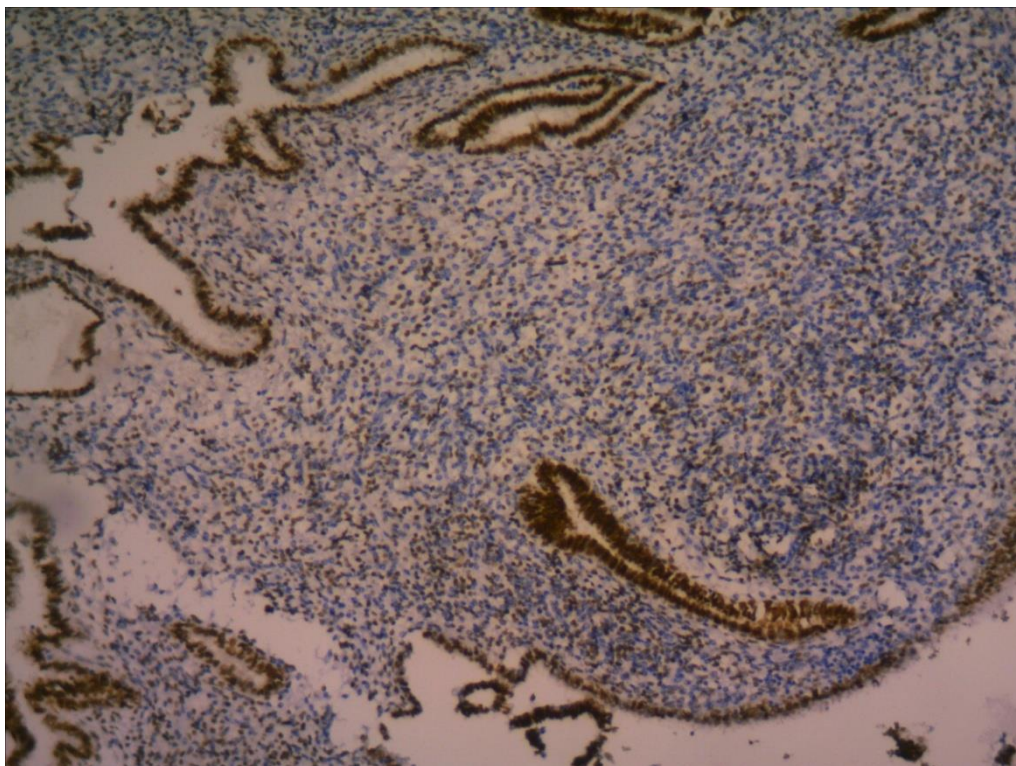


Рис. 6.2 Ендометрій жінки 67 років з атрофією. Виражена імуногістохімічна реакція (++++) клітин залозистого (3/5) і слабка (+) стромального (1/3) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. x 100

У 40% випадків у епітеліальних клітинах отримано помірні бали поширеності забарвлення (4 бали) і у 36,67 % хворих у стромальних – високі (5 балів).

Для залозистої складової у 50,0% пацієнок з атрофією ендометрія інтенсивність забарвлення до PR оцінено у 2 бали, а у 40% поширеність забарвлення – у 5 балів.

Схожу картину спостерігали і в стромальному компоненті еутопічного ендометрія.

Достовірних відмінностей за показниками експресії ER і PR як між компонентами еутопічного ендометрія, так і між самими рецепторами не виявлено

Імуногістохімічна реакція андрогенових рецепторів епітеліального і стромального компонентів мала досить низькі бали і у більшості жінок показники інтенсивності та поширеності забарвлення були нульовими (рис. 6.3).

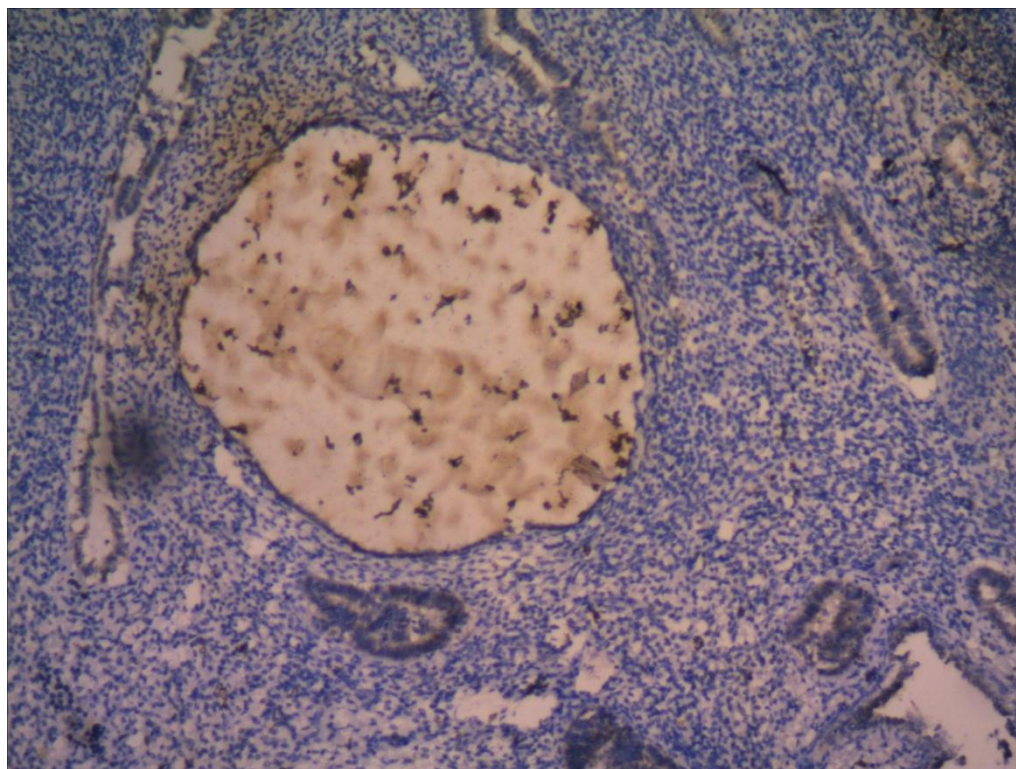


Рис. 6.3. Ендометрій жінки 62 років з атрофією. Відсутність імуногістохімічної реакції клітин залозистого (0/0) і стромального (0/0) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів андрогену. x 100.

У 19 (63,33%) жінок в епітеліальних клітинах еутопічного ендометрія достовірно встановлено переважання нормального співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів, що відповідно прямувало до 1 ($p < 0,05$) (табл. 6.2), а у стромальних клітинах такий розподіл виявлено лише у 5 (16,67%) випадках.

У стромальних клітинах достовірно частіше спостерігалось зменшення ER на фоні збільшення PR ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії за наявності атрофії, n=30 (абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Компонент ендометрія	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	8(26,67)*	18(60,0)
ER/PR = 1	19(63,33)	5(16,67)**
ER/PR > 1	3(10,0)*	7(23,33)**

Примітки:

1. * –статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER=PR ($p < 0,05$);
2. ** –статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER<PR ($p < 0,05$).

6.3 Патогістологічне дослідження фокусів аденоміозу за наявності атрофії ендометрія

Морфологічна картина ендометріюїдних гетеротопій за наявності атрофії при забарвленні гематоксиліном та еозином не відрізнялася від такої у жінок з ГПЕ і ЕКЕ. Незважаючи на атрофічні зміни в еутопічному ендометрії, окремі фокуси АМ зберігали свою секреторну активність.

6.4 Імуногістохімічне дослідження вогнищ аденоміозу за наявності атрофії ендометрія

При визначенні експресії рецепторного апарату ектопічного ендометрія за наявності атрофії у третини жінок спостерігалася повна відсутність реакції залозистих клітин до естрогенових маркерів. Однак це не завадило епітеліальним елементам вогнищ АМ мати низькі та помірні середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення відповідно (табл. 6.3). При оцінці

стромального компонента у третини виявлялась інтенсивність забарвлення ER у 1 бал і у 43,33 % – поширеність забарвлення у 3 бали.

Таблиця 6.3

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у ектопічному ендометрії за наявності атрофії (M±δ, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	1,23±0,38*	2,2±0,7*	3,43±1,07*	1,7±0,34*	2,7±0,47*	4,43±0,79*
PR	2,2±0,29*	3,97±0,43*	6,17±0,7*	2,4±0,28*	3,73±0,34*	6,17±0,6*
AR	0,33±0,17	0,67±0,39	1,0±0,55	0,97±0,32	1,4±0,51	2,37±0,82

Примітки:

*- статистично значущі відмінності за балами між ER і PR у групі (p<0,05).

Імуногістохімічна реакція до прогестеронових маркерів більше як у третині випадків характеризувалася максимальними значеннями досліджуваних показників (рис. 6.4), на відміну від AR, реакція з якими часто була відсутня.

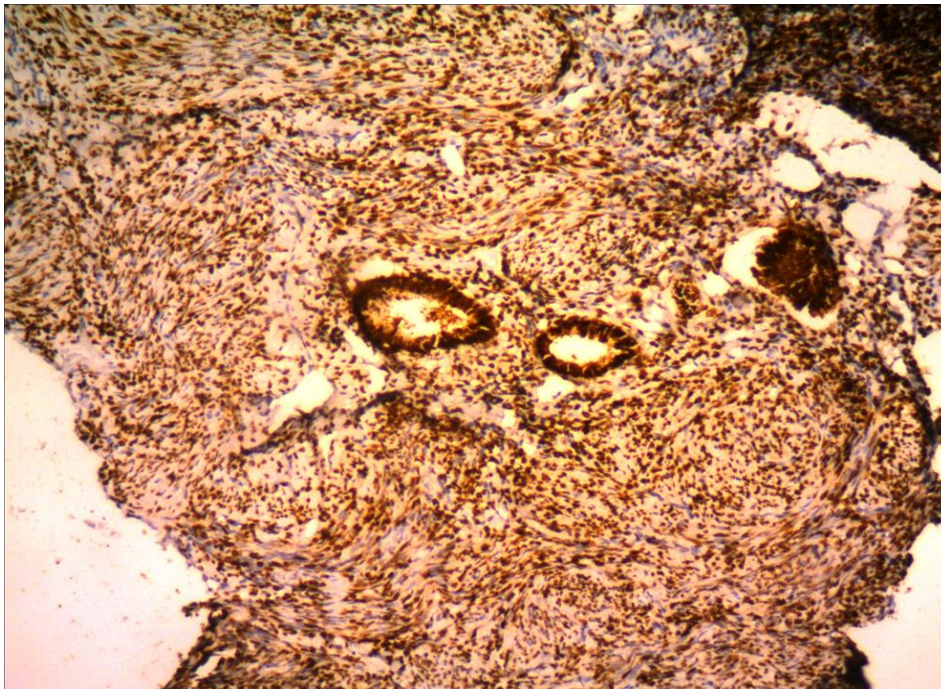


Рис. 6.4 Ділянка АМ жінки 62 років за наявності атрофії ендометрія. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) клітин залозистого (3/5) і стромального (3/5) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів прогестерону. x 100

Встановлено переважання експресивної активності PR над ER у вогнищах ендометріюїдних гетеротопій ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз між ІГХ показниками рецепторної активності екто- і еутопічного ендометріїв за наявності атрофії виявив прямий стійкий зв'язок за поширеністю забарвлення ($r \geq 0,7$). Аналогічну картину спостерігали і з показниками інтенсивності забарвлення (табл. 6.4)

Таблиця 6.4

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в еутопічному та ектопічному ендометрії за атрофії (r)

Вид рецептора	ER		PR		AR	
	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний	Залозистий	Стромальний
Компонент ендометрія						
Показник поширеності забарвленості	0,82	0,83	0,88	0,73	0,96	0,87
Показник інтенсивності забарвлення	0,74	0,85	0,78	0,79	0,93	0,74

Залозистий компонент ектопічного ендометрія у більшості жінок характеризувався збільшенням PR і зменшенням ER ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$). Схожу картину з переважанням PR виявлено і у клітинах строми ($p < 0,05$). Варіант $ER/PR > 1$ спостерігали лише у 2 (6,67 %) пацієток в епітеліальних клітинах і у 4 (13,33%) – у стромальних (табл. 6.5, рис.6.5).

Таблиця 6.5

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ектопічному ендометрії за наявності атрофії, n=30 (абс.од. (%))

Фенотиповий варіант	Компонент ендометрія	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	21(70,0)	19(63,33)
ER/PR = 1	7(23,33)	7(23,33)
ER/PR > 1	2(6,67)	4(13,33)

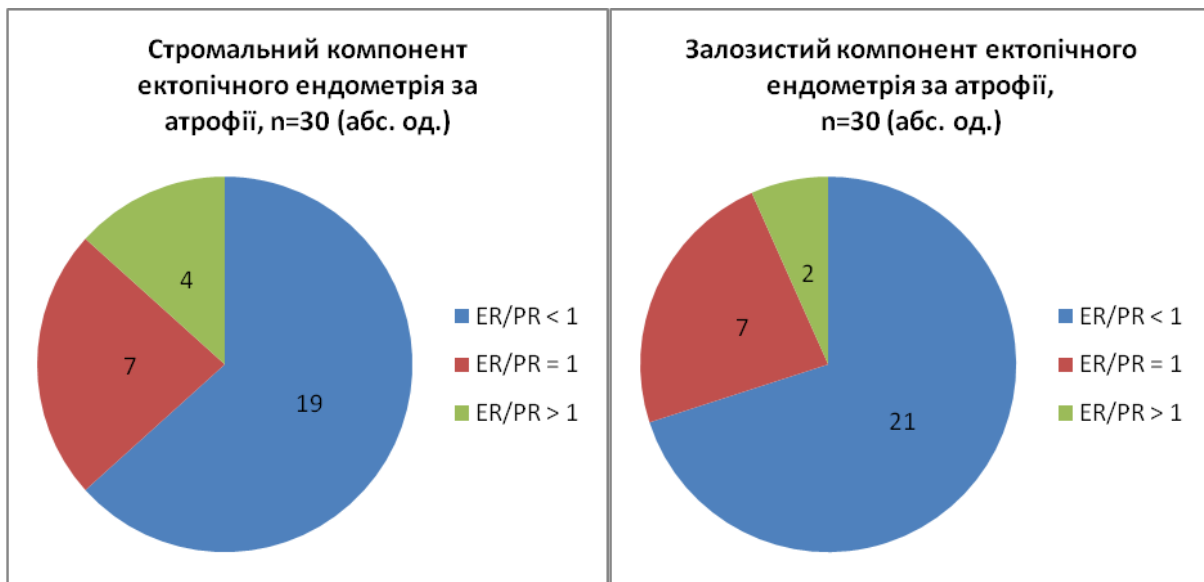


Рис. 6.5 Розподіл пацієток за кількістю випадків відповідно до співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів у ектопічному ендометрії

6.5 Патогістологічні особливості міометрія поза зоною аденоміозу у пацієток з атрофією ендометрія

Морфологічна картина міометрія у жінок з АМ і атрофією ендометрія поза зоною ектопічних вогнищ характеризувалася змінами, властивими періоду постменопаузи. Лейоміоми були представлені у вигляді вузлоподібних утворень і склалися з лейоміоцитів. За внутрішнього ендометріозу серед

лейоміом переважно спостерігалися інтерстиціальні форми, як поодинокі, так і численні. Пухлини були чітко відмежовані стисненими міоцитами від навколишньої тканини міометрія. Мали щільноеластичну консистенцію і шарувату структуру.

На розрізі тканина лейоміом була сіро-білого, сіро-жовтого або сіро-рожевого кольору. Мікроскопічна картина пухлин характеризувалася наявністю хаотично тісно переплетених між собою пучків гладком'язових волокон з видовженими ядрами. У всіх лейоміомах визначалась сполучна тканина, яка оточувала як пучки, так і самі гладком'язові волокна. Подекуди траплялися випадки фіброміоми, утворені внаслідок розростання сполучної тканини й атрофії гладком'язових волокон в лейоміомах. Фіброми були щільної консистенції та переважно сіро-білого й сіро-жовтого кольорів.

6.6 Імуногістохімічне дослідження міометрія за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія.

Більше ніж у третини жінок з атрофією ендометрія виявлялися помірні бали інтенсивності забарвлення ER (2 бали) і низькі – AR (1 бал) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в міометрії за наявності аденоміозу і атрофії ендометрію ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептору	Міометрій за атрофії ендометрія	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	1,23±0,37*	2,13±0,58*
PR	2,33±0,24*	3,87±0,29*
AR	0,73±0,25	1,37±0,54

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами між ER і PR в групі ($p < 0,05$)

Для PR у 50,0 % випадків виявлено високі бали інтенсивності (рис. 6.6). Встановлено достовірне переважання показників експресивної активності PR над ER ($p < 0,05$).

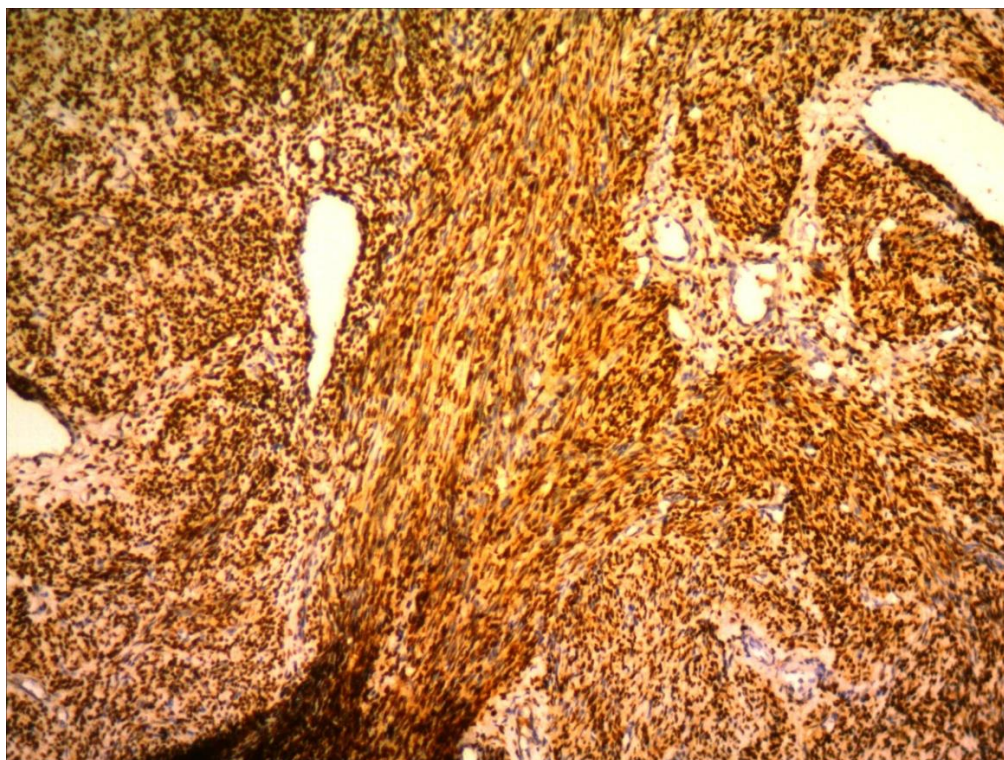


Рис. 6.6 Ділянка міометрію поза зоною ураження аденоміозом у жінки 65 років з атрофією ендометрія. Виражена імуногістохімічна реакція (+++) (3/5). Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. x 100

У 3-й групі пацієток як у залозах, так і в стромі виявлено для всіх трьох груп рецепторів за досліджуваними ІГХ показниками прямий стійкий високий і дуже високий зв'язок між ектопічним ендометрієм і міометрієм (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, аандрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і міометрія (r)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвленості	0,85	0,81	0,93	0,85	0,75	0,96
Інтенсивність забарвлення	0,91	0,91	0,69	0,87	0,75	0,88

6.7 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок з аденоміозом і атрофією ендометрія

У яєчниках пацієнок з АМ і атрофією ендометрія виявлені морфологічні зміни у вигляді явищ фіброзу та склерозу яєчничкової тканини, що проявлялось у розростанні сполучної тканини. В мозковій речевині яєчників переважала грубоволокниста сполучна тканина, а стромі був наявний вогнищевий гіаліноз і склероз судин різного ступеня.

6.8 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія

Імуногістохімічна реакція з естрогеновими маркерами була оцінена мінімальними балами, на відміну від низьких показників PR і AR у тканині яєчників у жінок з АМ і атрофією ендометрія в постменопаузі (табл. 6.8, рис. 6.7).

Таблиця 6.8

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів в тканині яєчників за наявності аденоміозу і атрофії ендометрія (M±δ, бали)

Вид рецептора	Тканина яєчників за атрофії ендометрія	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	0,27±0,16	0,77±0,47
PR	1,57±0,26*	2,70±0,36*
AR	1,37±0,18*	2,40±0,29*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами від ER (p<0,05).

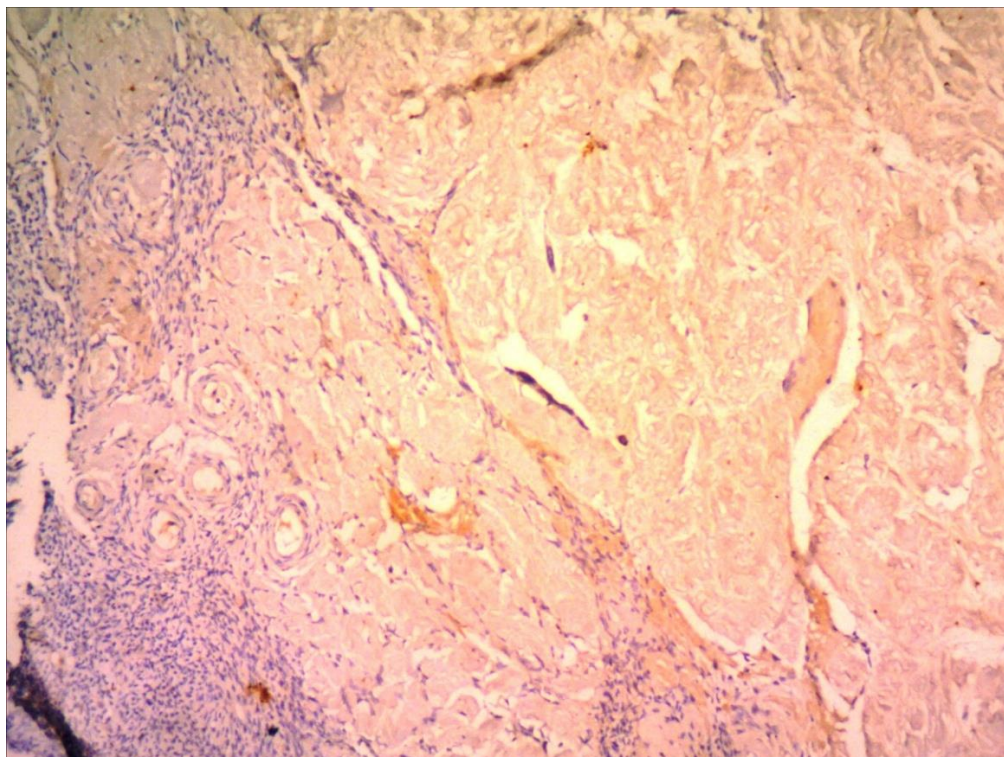


Рис. 6.7 Ділянка яєчника жінки 69 років з аденоміозом і атрофією ендометрія. Імуногістохімічна реакція відсутня (0/0). Імуногістохімічна реакція до маркерів естрогену. $\times 50$

Для групи пацієнток з атрофією ендометрія за показниками інтенсивності та поширеності забарвлення ER, PR і AR переважно були характерними прямий стійкий корелятивний зв'язок між ектопічним ендометрієм і яєчниками (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Коефіцієнти кореляції між показниками інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу і яєчниках (r)

Показник реакції	Компонент ендометрія					
	Залозистий			Стромальний		
	ER	PR	AR	ER	PR	AR
Поширеність забарвлення	0,83	0,88	0,62	0,67	0,9	0,85
Інтенсивність забарвлення	0,76	0,8	0,9	0,78	0,61	0,9

Резюме

Випадки атрофії ендометрія характеризувалися відсутністю чіткого розмежування функціонального і базального шарів ендометрія. Стромальний компонент переважав над залозистим. Незважаючи на атрофічні зміни, еутопічний ендометрій зберігав свій стероїдний потенціал, що проявлялося в позитивній експресії ER і PR.

Естрогенова експресія фокусів АМ за атрофії оцінена низькими та помірними балами, що свідчить не тільки про зниження рецепторної чутливості ендометріюїдних вогнищ, а і про різну гормональну залежність еу- та ектопічного ендометріїв.

Імуногістохімічна реакція до прогестеронових маркерів більше ніж у третині випадків характеризувалася максимальними показниками.

Дослідження рецепції AR у залозистих клітинах виявило відсутність або мінімальні показники рецепторної експресії в усіх досліджуваних групах жінок.

Залозистий компонент ектопічного ендометрія у більшості жінок з атрофією характеризувався збільшенням PR і зменшенням ER ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз між показниками рецепторної активності екто- і еутопічного ендометріїв за наявності атрофії виявив прямий стійкий зв'язок.

Яєчники та міометрій жінок з АМ і атрофією ендометрія характеризувалися схожими патоморфологічними та ІГХ особливостями, що і пацієнтки двох попередніх груп.

У групі жінок з АМ і атрофією ендометрія коефіцієнти кореляції свідчили про прямий зв'язок між ІГХ показниками ектопічного ендометрія і тканинами яєчників та міометрія.

За матеріалами даного розділу було опубліковано наступні друковані праці, в яких було відображено методи, результати, обговорення та висновки проведених досліджень.

1. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнток у пост менопаузі. Патологія. 2016;3(38):73-8.
2. Honcharenko GY, Sitnikova VA, Rosha LG. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science. 2017;6:34-40.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ І ЯЄЧНИКІВ ЗА НАЯВНОСТІ ВІКОВИХ ЗМІН В ЕНДОМЕТРІЇ (ГРУПА ПОРІВНЯННЯ)

7.1 Патогістологічне дослідження ендометрія без аденоміозу і за наявності вікових змін

Група порівняння була представлена випадками з віковими змінами ендометрія у вигляді атрофії (рис. 7.1). Морфологічна картина ендометрія групи пацієток з віковими змінами без АМ суттєво не відрізнялася від атрофічного ендометрія у жінок з АМ. Спостерігалися індиферентні залози і значне переважання стромального компонента над епітеліальним.

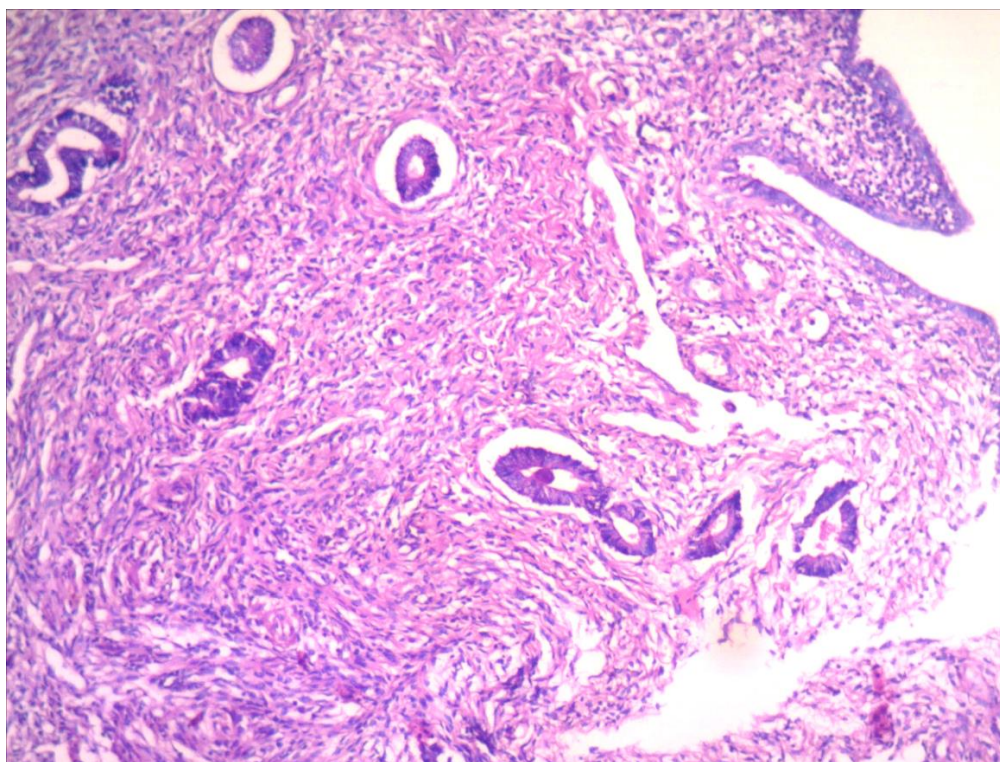


Рис. 7.1 Ендометрій жінки 60 років з віковими змінами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 100

7.2 Імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія без аденоміозу за наявності вікових змін ендометрія

Імуногістохімічне дослідження рецепторного апарату залозистих і стромальних клітин до маркерів ER, PR і AR виявило мінімальні бали як інтенсивності, так і поширеності забарвлення. У більшості пацієток активність відповідних рецепторів оцінено у 0 балів, як результат, рівні експресії ER, PR і AR мали мінімальні показники (табл. 7.1, рис. 7.2).

Таблиця 7.1

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у ендометрії з віковими змінами
($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ER	0,97 \pm 0,32	1,57 \pm 0,58	2,53 \pm 0,89	0,77 \pm 0,26	1,50 \pm 0,51	2,90 \pm 0,93
PR	1,10 \pm 0,39	1,90 \pm 0,59	3,00 \pm 0,97	1,00 \pm 0,28	2,10 \pm 0,59	3,10 \pm 0,87
AR	0,83 \pm 0,33	1,37 \pm 0,6	2,20 \pm 0,92	0,50 \pm 0,31	0,63 \pm 0,41	1,13 \pm 0,72

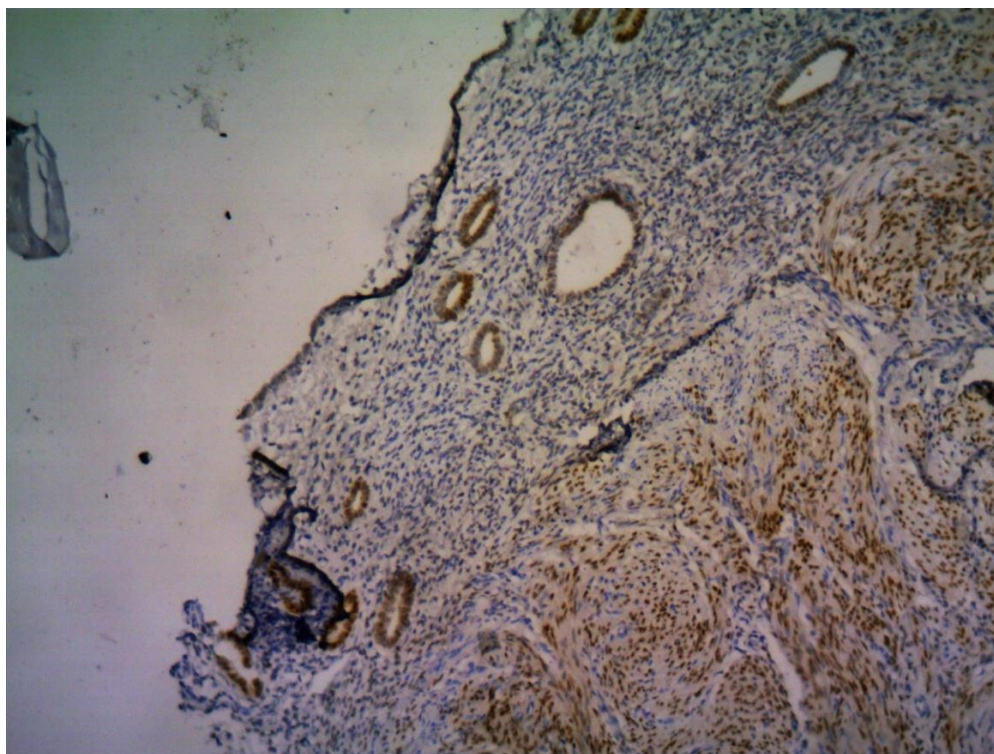


Рис. 7.2 Ендометрій жінки 61 року з віковими змінами. Помірна імуногістохімічна реакція (++) клітин залозистого (2/4) і слабка (+) стромального (1/3) компонентів. Імуногістохімічна реакція до маркерів прогестерону. x 100

7.3 Патогістологічні особливості яєчників у постменопаузі у жінок групи порівняння

У яєчниках пацієток групи порівняння виявлені морфологічні зміни у вигляді фіброзу та склерозу яєчничкової тканини, багаточисленні фіброзні та білі тіла, склероз судин різного ступеня.

7.4 Імуногістохімічне дослідження тканини яєчників у жінок групи порівняння

Проведено ІГХ дослідження компонентів ендометрія жінок групи порівняння (табл. 7.2)

Таблиця 7.2

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів у тканині яєчників жінок групи порівняння (M±ДІ, бали)

Вид рецептора	Тканина яєчників у жінок групи порівняння	
	Інтенсивність	Поширеність
ER	0,60±0,32	1,00±0,55
PR	1,15±0,36*	2,30±0,69*
AR	1,10±0,31*	2,25±0,55*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами порівняно з ER (p<0,05).

Як видно з табл. 7.2, у жінок в постменопаузі наявне помітне падіння рівня експресії ER, що свідчить про зниження естрогенового потенціалу яєчників. При зіставленні середніх показників експресії досліджуваних рецепторів встановлено переважання рівня активності PR і AR над ER (p<0,05).

Резюме

Група порівняння характеризувалася атрофічними змінами в ендометрії. За рівнями інтенсивності та поширеності забарвлення ER, PR і AR мали низькі середні бали, що вказує на зниження, а подекуди і повну відсутність, стероїдного потенціалу ендометрія в постменопаузі.

РОЗДІЛ 8

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Більшість робіт, присвячених проблемі АМ, стосується жінок репродуктивного і пременопаузального віку [1, 4, 16, 39, 42, 126, 131]. Як результат, у літературі мало відомостей про особливості перебігу даної патології у пацієнок в постменопаузі та супутні патологічні стани жіночої статеві системи.

Жінкам у постменопаузі як основний метод лікування проводять екстирпацію матки з придатками. В ході роботи був здійснений аналіз випадків АМ за віком на час проведення оперативного втручання. Більшість досліджуваних жінок (91,95%) на момент проведення оперативного втручання з приводу екстирпації матки з придатками перебували у віці до 69 років включно. Це можна пояснити вищою зацікавленістю пацієнок більш молодого віку в позитивних результатах лікування і кращим перебігом оперативного втручання, що пов'язане із загальним станом здоров'я.

Помічено, що групу з АМ і ГПЕ в основному становили пацієнтки у віці до 60 років, а групу з АМ і ЕКЕ – від 60 до 69 років, що можна пояснити можливою малігнізацією ГПЕ у старших пацієнок з подальшим переходом ГПЕ в ЕКЕ.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих на АМ достовірно більша можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія, ніж у жінок без АМ. На високу частоту співіснування АМ та іншої патології міометрія вказують у своїх роботах Даміров М.М. і Шабанов А.М. (2013), Колесник А.В. (2013), Зотова О.А. (2013), однак дослідження стосувалися жінок репродуктивного і пременопаузального періодів [35, 53, 66]. Непомнящих Л. М. і співав. (2012), базуючись на результатах власних даних, зазначають про можливість співіснування АМ і лейоміоми матки «винятково у жінок в перименопаузальному періоді», а у постменопаузі лише у 3 % хворих на внутрішній ендометріоз [91].

Проведене дослідження свідчить про те, що частота одночасно морфологічно верифікованих діагнозів АМ і міоми матки або дифузного фіброматозу у жінок в постменопаузі може сягати більше 20,0% (рис.8.1).

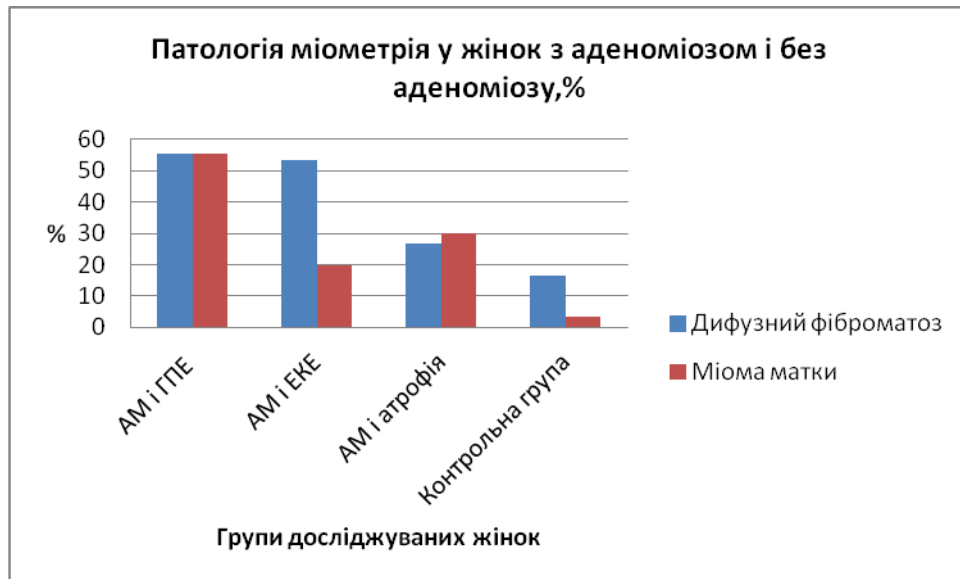


Рис.8.1 Патологія міометрія у досліджуваних групах пацієнток, %

Згідно з окремими науковими джерелами, останнім часом спостерігається зростання частоти співіснування АМ, міоми матки та гіперпластичних процесів у ендометрії [3, 5,7, 35,64, 159, 172]. Багато дослідників відзначають збільшення частоти поєданого (паралельного) розвитку цих захворювань, яка подекуди сягає до 63%, а в пременопаузі, на тлі вікової гормональної перебудови, 73% [11, 45, 102, 118].

Немає відомостей про частоту співіснування АМ і міоми у жінок в постменопаузі залежно від супутньої патології ендометрія. Акопян Р.А. і Печеникової В.А. (2014) при обстеженні жінок після 50 років виявили поєднання АМ з лейоміомою матки у 45,5%, однак без вказівки на супутню патологію ендометрія [11]. Згідно з окремими науковими джерелами, у пацієнток пременопаузального віку, яким виконано гістеректомію у зв'язку з АМ, міомою матки або ГПЕ, морфологічно верифікована частота їхньої одночасної діагностики сягала 77% [149, 165].

Аналізуючи виявлені в міометрії зміни, встановлено, що частота міоми матки у групі з АМ і ГПЕ – 55,56 % – була вищою ніж у пацієток групи з АМ і ЕКЕ – 20,0 % ($p < 0,05$). Дифузний фіброматоз спостерігався у кожної другої пацієтки з АМ і ЕКЕ або ГПЕ і у кожної четвертої з атрофічними змінами в ендометрії і АМ.

Таким чином, можна стверджувати, що у хворих на АМ можливість розвитку і наявності супутньої патології міометрія більша, ніж у жінок без АМ ($p < 0,05$). Це підтверджує думку інших науковців про наявність спільних ланок патогенезу для зазначених патологічних станів ендометрія та біометрія [123, 154]. Окремі дослідники у ході власних досліджень помітили, що при поєднаному розвитку АМ і міоми саме АМ здійснює провідний вплив на локальний гормональний статус міоми матки. З часом міоматозна тканина за подібного поєданого співіснування набуває ознак, властивих ендометріюїдним гетеротопіям [123, 154]. Зіставляючи дані літератури і результати проведеного дослідження, можна стверджувати про виражений системний характер АМ, що проявляється у високій частоті сусідства АМ з патологією ендометрія і міометрія.

Отже, випадки з АМ і міомою матки потребують ретельної діагностики у зв'язку з високою частотою поєднання зазначених патологій. Застосування комплексного підходу до обстеження пацієток з діагнозами АМ і міоми матки (загальноклічний огляд і застосування інструментальних та лабораторних методів) дозволить підібрати оптимальну тактику лікування зазначеної категорії жінок.

За поєднаної патології матки існує вищий ризик розвитку онкопатології цього органа у пременопаузі [3, 5, 64, 154, 172]. Отже, такі жінки становлять «групу ризику» за розвитком злоякісної патології матки. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, то до «групи ризику» слід включати не тільки представниць пременопаузального, а і постменопаузального періодів. Необхідне проведення активного пошуку і виявлення жінок з АМ, міомою матки та доброякісною

патологією ендометрія із зарахуванням їх до «груп ризику» і подальшим наглядом у зв'язку з високою імовірністю розвитку онкопатології матки.

Говорячи про загальну картину отриманих результатів ІГХ дослідження, слід відмітити, що для пацієнок у постменопаузі характерні певні відмінності у рівнях експресії ER, PR, AR не тільки між складовими еу- й ектопічного ендометріїв відповідних груп, а й між самими групами.

Наявність високих балів активності ER (у залозах – $7,33 \pm 0,31$ і в стромі – $7,15 \pm 0,27$) у складових ендометрія з ГПЕ підтверджує роль гіперестрогенемії у патогенезі даної патології (рис. 8.2.).

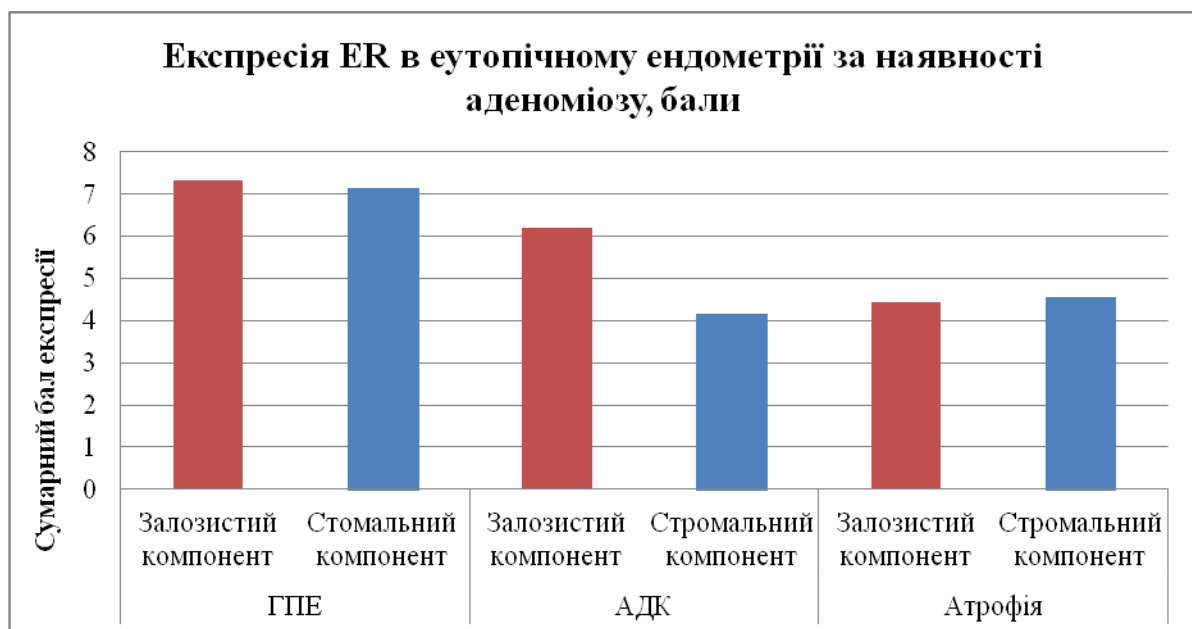


Рис.8.2 Сумарні бали експресії естрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії за наявності аденоміозу.

Проліферації ендометріальних клітин сприяє тривалий вплив естрогенів. Таких висновків дотримується більшість науковців [7, 15, 16, 116, 117]. Стероїдна залежність залозистих клітин ендометрія з ГПЕ не викликає сумнівів. Стромальні клітини також проявляють позитивну активність ER, що підтверджується роботами інших авторів [15, 116, 129]

При вивченні рецепторної активності еутопічного ендометрія з ГПЕ найвищі показники експресії ER у стромі спостерігалися за простої та

комплексної форм ГПЕ без атипії. За атипової – ІГХ реакція була менш виражена і супроводжувалася зниженням обох груп рецепторів, що вказує на порушення рецепції досліджуваних рецепторів. На думку Бенюк В. О. і співав. (2013), зниження рівня активності рецепторного апарату свідчить про погіршення перебігу патологічного процесу і можливість подальшої малігнізації [15]. Згідно з роботами Туманського В.О. і Баударбекова М.М. (2009), за ГПЕ без аденоматозу спостерігали виражену активність ER у 5 з 8 досліджуваних жінок, а помірну – у 2 з 8 жінок, за атипової ГПЕ (аденоматоз) було виявлено слабку експресію ER у 5 з 10 жінок, помірну і негативну – у 3 і 2 з 10 жінок відповідно [116]. Протилежної думки дотримуються Чумак З. В. і співав. (2014): для комплексної атипової ГПЕ характерні вищі показники активності ER (експресія ER (H-score) становила $263,05 \pm 9,34$ і $210,47 \pm 6,34$ в епітелії та стромі відповідно), ніж для простої неатипової ГПЕ (експресія ER (H-score) – $215,01 \pm 8,33$ і $165,33 \pm 9,01$ в епітелії та стромі відповідно) [129]. Однак всі зазначені вище результати стосувалися жінок переважно репродуктивного і пременопаузального віку.

При аналізі результатів ІГХ реакції з естрогеновими маркерами в еутопічному ендометрії з ЕКЕ виявлено збільшення рецепторної активності від G3 до G1 ЕКЕ. Експресія ER як в епітелії, так і в стромі була відсутня лише у випадку низькодиференційованої карциноми ендометрія, що збігається з результатами Самсонової О.А. (2004) про більш часте виявлення ER і PR у високодиференційованих пухлинах ендометрія і зниження їхньої активності та кількості відповідно до зниження ступеня диференціювання клітин (76% і 68% проти 24% і 32%; $p=0,06$; $p=0,08$) [104]. Зменшення експресії ER або їхня відсутність свідчать про втрату регуляторного впливу естрогенових гормонів і автономність росту пухлинного процесу [116].

Аналіз результатів ІГХ реакції в ендометрії жінок групи порівняння у постменопаузі показав низьку гормональну залежність компонентів ендометрія у даної категорії жінок, про що свідчать низькі сумарні бали експресії

рецепторного апарату залозистих ($2,53 \pm 0,89$) і стромальних ($2,9 \pm 0,93$) клітин до маркерів ER.

Виявлено достовірне переважання рівня експресії ER у залозистому і стромальному компонентах еутопічного ендометрія за наявності АМ і гіперпластичних процесів порівняно з групою порівняння ($p < 0,01$) (табл. 8.1).

Таблиця 8.1

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторів в еутопічному ендометрії ($M \pm \delta$, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	$2,44 \pm 0,23^{**}$	$4,89 \pm 0,12^{***}$	$7,33 \pm 0,31^{***}$	$2,44 \pm 0,19^{***}$	$4,78 \pm 0,16^{***}$	$7,15 \pm 0,27^{***}$
ЕКЕ	$2,37 \pm 0,32^{**}$	$3,83 \pm 0,42^{**}$	$6,2 \pm 0,71^{**}$	$1,4 \pm 0,29^*$	$2,77 \pm 0,35^*$	$4,17 \pm 0,6^*$
Атрофія	$1,45 \pm 0,29^*$	$2,95 \pm 0,66^*$	$4,43 \pm 0,77^*$	$1,7 \pm 0,39^*$	$2,75 \pm 0,53^*$	$4,57 \pm 0,74^*$
Вікові зміни	$0,97 \pm 0,32$	$1,57 \pm 0,58$	$2,53 \pm 0,89$	$0,77 \pm 0,26$	$1,5 \pm 0,51$	$2,9 \pm 0,93$

Примітки:

- * – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи порівняння ($p < 0,05$);
- ** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і атрофією ендометрію та групи порівняння ($p < 0,05$);
- *** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від груп жінок з АМ і атрофією ендометрію, з АМ і ЕКЕ та групи порівняння ($p < 0,05$)

Отримані дані частково відповідають результатам інших науковців. Так, Бенюк В. О. і співав. (2013) хоча і стверджують, що вміст ER в епітеліальних клітинах ендометрія з ГПЕ вищий, ніж у жінок без зазначеної патології, однак у стромі достовірних відмінностей за рівнем естрогенових гормонів вчені не вбачали [15].

Наявність достовірно нижчих балів інтенсивності та поширення забарвлення ER у стромальному компоненті порівняно із залозистим ($p < 0,05$) вказує на нерівномірний вплив одних і тих же гормонів на відповідні структури та їхню різну гормональну залежність. Такої ж думки дотримуються Туманський В.О. і Чеpec А.В. (2016), зазначаючи про значне зниження рівня експресії ER у клітинах строми (5,0 балів) порівняно із клітинами залоз (6,0 балів) і, як наслідок, медіана співвідношень рівнів експресії ER у клітинах залоз і в клітинах строми становить 1,17 за норми 1 [117].

Результати проведеної роботи свідчать, що вищий рівень експресії ER характерний для епітеліальних клітин в ендометрії з ГПЕ – $7,33 \pm 0,31$ бала і ЕКЕ – $6,2 \pm 0,71$ бала, ніж для ендометрія з атрофічними змінами за наявності АМ – $4,43 \pm 0,77$ бала.

У стромальних клітинах достовірно вищі показники рецепторної активності ER за ГПЕ – $7,15 \pm 0,27$ бала порівняно з ендометрієм з атрофічними змінами – $4,57 \pm 0,74$ бала і ЕКЕ – $4,17 \pm 0,6$ бала.

При розгляді результатів активності рецепторного апарату еутопічного ендометрія за наявності атрофії і АМ виявлено позитивну естрогенову експресію елементів еутопічного ендометрія. Це свідчить про збереження рецепторної активності та регуляторного впливу естрогенових гормонів у постменопаузі за відсутності гіперпластичних процесів у ендометрії. На думку Меліксетян А. В. і співав. (2014), для еутопічного ендометрія за наявності АМ характерне переважання помірного і слабого рівнів експресії ER, але зазначені дослідження стосувалися пацієнок інших вікових категорій [88]

Клітини залоз патологічних вогнищ безперечно володіють стероїдною рецепторною активністю. Наявність позитивної ІГХ реакції з ER компонентів ендометріюїдних гетеротопій у жінок в постменопаузі вказує на гормональну залежність фокусів АМ і ключову роль стероїдних гормонів у розвитку та збереженні вогнищ внутрішнього ендометріозу у жінок в постменопаузі.

У ході проведеного комплексу ІГХ реакцій до естрогенових маркерів виявлено позитивні середні сумарні показники рецепції ER у всіх трьох групах жінок з АМ (рис.8.3).

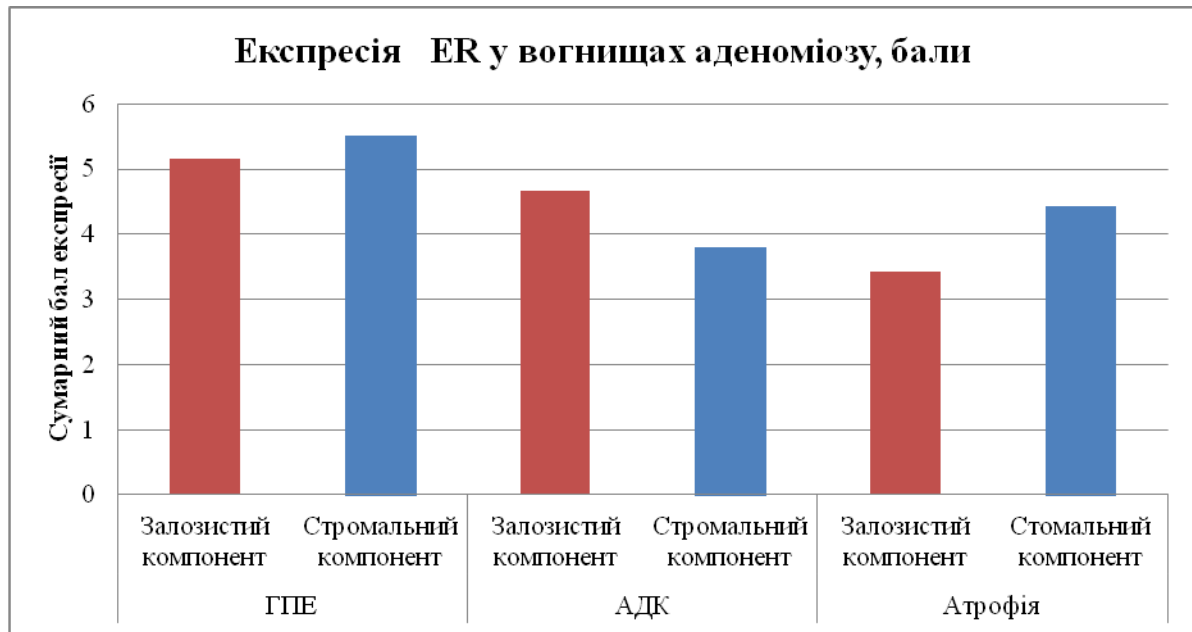


Рис.8.3 Сумарні бали експресії естрогенових рецепторів у вогнищах аденоміозу.

Акопян Р.А. і Печеникова В. А. (2014), Курик О. Г. і Каленська О. В. (2014) підтверджують наявність позитивної експресії ER у ендометріюїдних вогнищах у жінок репродуктивного і постменопаузального віку [11, 80]. Окремі автори у своїх роботах висловлюють думку про локальне підвищення рівня естрогенів у фокусах внутрішнього ендометріозу у жінок в постменопаузі, однак дані роботи переважно стосувалися пацієнток з ізольованою патологією – аденоміозом [11].

Інші вчені наголошують на провідній ролі в розвитку так званого гіперпластичного синдрому (гіперплазія ендометрію, аденоміоз і міома матки) локальної гіперестрогенемії, не збалансованої гіперпрогестеронемією [7]. Локальна гіперестрогенемія може бути результатом місцевого синтезу естрогенових гормонів, що свідчить про можливу автономність вогнищ АМ [11].

Окремі наукові роботи, які стосуються проблем внутрішнього ендометріозу у жінок репродуктивного та пременопаузального віку, свідчать про наявність гіперестрогенемії за рахунок надлишку вільного естрадіолу. Причиною такого явища є перевищення вмісту естрадіолу у клітинах ендометрія над кількістю ER, з'язаних з гормоном. У жінок, хворих на АМ, кількість виявлених ядерних ER менша, ніж у здорових жінок [16].

Встановлено, що у залозистому компоненті вогнищ внутрішнього ендометріозу нижчі показники естрогенової експресії спостерігалися за атрофії – $3,43 \pm 1,07$ бала порівняно з фокусами АМ за ЕКЕ – $4,67 \pm 0,53$ бала і ГПЕ – $5,15 \pm 0,73$ бала.

У стромі ендометріїдних вогнищ естрогенова експресія вища за ГПЕ, ніж за ЕКЕ і атрофії (табл.8.2).

Таблиця 8.2

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторіву фокусах аденоміозу ($M \pm \delta$, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	$1,81 \pm 0,31^*$	$3,44 \pm 0,48^*$	$5,15 \pm 0,73^*$	$2,00 \pm 0,3^{**}$	$3,48 \pm 0,38^{***}$	$5,52 \pm 0,63^{***}$
ЕКЕ	$1,67 \pm 0,24$	$3,0 \pm 0,34^*$	$4,67 \pm 0,53^*$	$1,43 \pm 0,24$	$2,37 \pm 0,49$	$3,80 \pm 0,6$
Атрофія	$1,23 \pm 0,38$	$2,2 \pm 0,7$	$3,43 \pm 1,07$	$1,70 \pm 0,34$	$2,70 \pm 0,47$	$4,43 \pm 0,79$

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і атрофією ($p < 0,05$);
2. ** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і ЕКЕ ($p < 0,05$);
3. *** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від груп жінок з АМ і атрофією ендометрію, з АМ і ЕКЕ ($p < 0,05$)

При зіставленні результатів експресивної активності стероїдних рецепторів еутопічного та ектопічного ендометріїв суттєвих відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$), за винятком групи жінок з АМ і ГПЕ. Отримані дані різняться з висновками досліджень окремих науковців, згідно з якими рівень естрогенових і прогестеронових рецепторів у фокусах ендометріїдних гетеротопій достовірно нижчий, ніж в еутопічному ендометрії [16, 93]. У групі пацієток з АМ і ГПЕ встановлено переважання за сумарними балами експресії ER в еутопічному ендометрії порівняно з ектопічним, як у стромі ($7,15 \pm 0,27$ проти $5,52 \pm 0,63$), так і в залозах ($7,33 \pm 0,31$ проти $5,15 \pm 0,73$) ($p < 0,01$).

Дану ситуацію можна пояснити так: ендометріїдні вогнища мають певний естрогеновий потенціал, який, у свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій. Таку залежність підтверджує і факт нижчої експресії естрогенових рецепторів у ендометрії групи жінок з віковими змінами без АМ порівняно з еутопічним ендометрієм у групі пацієток з атрофією та АМ як у стромі, так і в залозах.

Цікавою є така закономірність: що вищий естрогеновий потенціал еутопічного ендометрія, то вищі показники експресивної естрогенових рецепторів в ендометріїдних вогнищах. Дане явище добре відображалось в групі з ЕКЕ, оскільки саме у цій групі були наявні пацієтки в залежності від рівня диференціювання клітин, – як з високими, так і з низькими показниками експресії ER в еутопічному ендометрії. Що вищим був рівень диференціації клітин ЕКЕ, то вищою була естрогенова активність як в ендометрії за ЕКЕ, так і в ендометріїдних гетеротопіях. Цю закономірність підтверджує і наявність прямого стійкого кореляційного зв'язку між показниками експресії ER в еу- й ектопічному ендометріях за ЕКЕ (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r = 0,74$ та поширеності забарвлення $r = 0,9$ і у стромальному – $r = 0,73$ і $r = 0,8$ відповідно).

Подібна тенденція виявлена і в еутопічному ендометрії інших груп досліджуваних жінок. Крім того, все це підтверджується наявністю вищих

показників експресії естрогенових рецепторів у ендометріюїдних вогнищах за ГПЕ, ніж за атрофії, в еутопічному ендометрії якої показники естрогенової активності нижчі.

При аналізі показників ІГХ реакції в міометрії поза зоною ендометріюїдних гетеротопій у групі з ГПЕ виявлено вищі бали експресії естрогенових рецепторів ніж у групах з ЕКЕ і атрофією, що вказує на більшу естрогенову залежність міометрія за відповідної патології (табл. 8.3).

Таблиця 8.3.

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторів в міометрії за наявності аденоміозу ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Інтенсивність	Поширеність
ГПЕ	2,15±0,14	3,63±0,28
ЕКЕ	1,63±0,32*	2,63±0,32*
Атрофії	1,23±0,37*	2,13±0,58*

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і ГПЕ ($p < 0,05$)

Відмінності між показниками експресії рецепторного апарату міометрія та ендометріюїдних вогнищ відповідно до наявності супутньої патології свідчать не тільки про їх різну гормональну залежність, а, з урахуванням наявності прямого кореляційного зв'язку, і про спільні етапи розвитку зазначених змін.

Говорячи про загальну картину гормонсинтезувальної функції яєчників, потрібно зазначити, що у жінок в постменопаузі продукція естрогенових гормонів клітинами яєчників значно падає незалежно від наявності вогнищ внутрішнього ендометріозу або гіперпластичних процесів у еутопічному ендометрії (рис. 8.4).

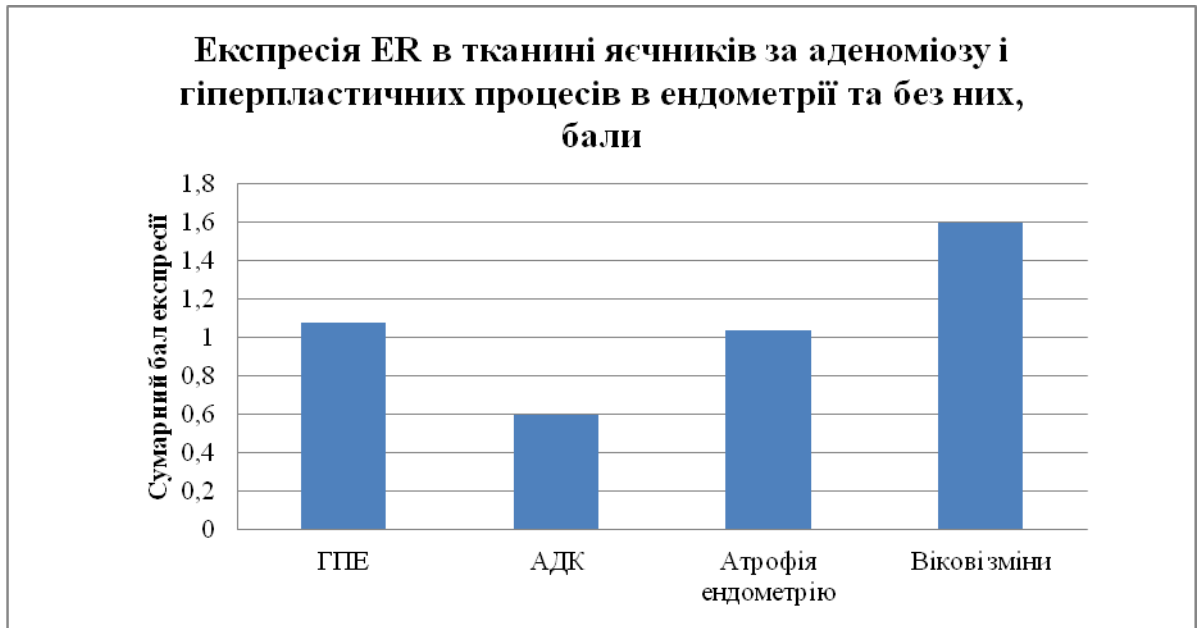


Рис. 8.4 Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення естрогенових рецепторів у тканині яєчників за наявності аденоміозу і гіперпластичних процесів ендометрія та без них і за відсутності аденоміозу.

На підставі отриманих даних можна стверджувати про явне зниження, а подекуди і повну відсутність, естрогенпродукуючої функції яєчників у жінок в постменопаузі. Дані результати відповідають висновкам інших науковців, які в ході лабораторних досліджень спостерігали зниження показників естрогенів у крові пацієток постменопаузального (125–0 пмоль/л) відносно жінок репродуктивного віку (550–90 пмоль/л) [138]. Таким чином, це все вказує на відсутність впливу яєчників як провідного безпосереднього джерела синтезу естрогенів на патогенез фокусів АМ і свідчить про існування інших джерел продукції естрогенів у постменопаузі. Саме таким джерелом можуть бути ендометріюїдні гетеротопії.

Клітини складових еутопічного ендометрія та ендометріюїдних гетеротопій володіють не тільки естрогеновою, а й прогестероновою активністю, що збігається з висновками, яких дійшли в своїх роботах Акоюн Р.А. і Печеникова В.А. (2014), Курик О.Г. і Каленська О.В.(2014) [11, 58].

Прогестеронові рецептори проявляли не меншу активність, ніж ER, в ендометрії з ГПЕ, а подекуди навіть і більшу (рис. 8.5).

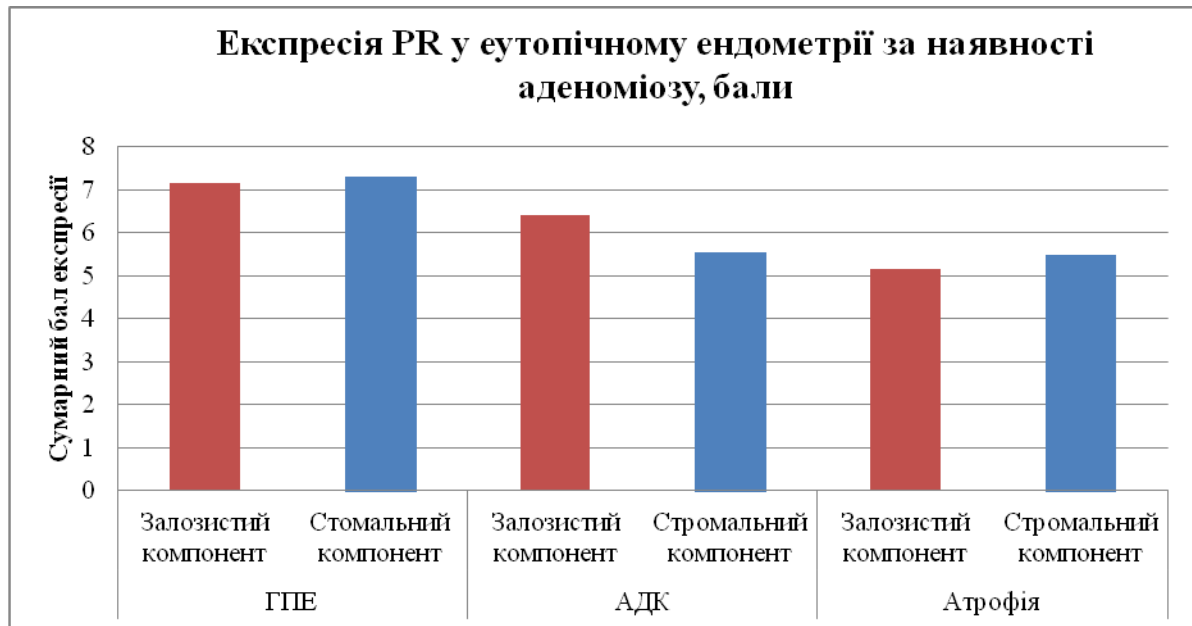


Рис. 8.5 Сумарні бали експресії прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії за наявності аденоміозу.

Активність PR знижується від простої неатипової (експресія PR (H-score) – $269,03 \pm 4,08$ и $254,28 \pm 6,03$ в епітелії та стромі відповідно) до комплексної атипової ГПЕ (експресія PR (H-score) – $221,65 \pm 6,83$ і $219,57 \pm 7,43$ в епітелії та стромі відповідно) [130]. Однак зазначені вище результати стосувалися жінок переважно репродуктивного і перменопаузального віку.

У пацієток з АМ і ЕКЕ спостерігалася аналогічна закономірність з експресією PR, що і для ER: у міру зниження ступеня диференціації клітин ЕКЕ (від G1 до G3 ЕКЕ) відбувалося зменшення рецепторної активності PR. Зменшення експресії PR або їхня відсутність у клітинах ЕКЕ Туманський В. О. і Чепец А.В. (2016) пояснюють як втрату регуляторного впливу стероїдних гормонів і автономність росту пухлинного процесу [117].

У групі порівняння мінімальні середні бали експресії рецепторного апарату залозистих ($3,0 \pm 0,97$) і стромальних ($3,1 \pm 0,87$) клітин до маркерів PR

свідчили про низьку гормональну залежність компонентів ендометрія у жінок без АМ і гіперпластичних процесів у ендометрії в постменопаузі (табл. 8.4).

Таблиця 8.4.

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення прогестеронових рецепторів в еутопічному ендометрії ($M \pm \delta$, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	2,56±0,19**	4,59±0,19***	7,15±0,29**	2,81±0,15***	4,48±0,26***	7,30±0,36***
ЕКЕ	2,38±0,29*	4,0±0,39*	6,40±0,66**	2,07±0,30*	3,55±0,47*	5,53±0,76*
Атрофія	1,95±0,43*	3,50±0,75*	5,17±0,91*	2,05±0,45*	3,50±0,71*	5,47±0,94*
Вікові зміни	1,10±0,39	1,90±0,59	3±0,97	1,0±0,28	2,10±0,59	3,10±0,87

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи порівняння ($p < 0,05$);
2. ** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від групи жінок з АМ і атрофією ендометрію та групи порівняння ($p < 0,05$);
3. *** – статистично значущі відмінності за балами експресії ER від груп жінок з АМ і атрофією ендометрію, з АМ і ЕКЕ та групи порівняння ($p < 0,05$)

У всіх трьох групах жінок з аденоміозом виявлено позитивні результати ІГХ реакції з маркерами до прогестерону у клітинах внутрішнього ендометріозу, що, без сумніву, доводить гормональну залежність ендометріюїдних гетеротопій і ключову роль зазначених гормонів у виникненні та існуванні ендометріюїдних гетеротопій в постменопаузі (рис. 8.6). Не виключено, це є наслідком локального синтезу прогестеронових гормонів у ендометріюїдних вогнищах [3].



Рис. 8.6 Сумарні бали експресії прогестеронових рецепторів у вогнищах аденоміозу.

Наявність помірних, а подекуди і високих, показників експресії PR у фокусах внутрішнього ендометріозу вказує на їхню значну прогестеронову залежність. Випадки зі слабкою активністю і помірною експресивною активністю PR пов'язані зі зменшенням прогестеронової залежності (табл. 8.5).

Таблиця 8.5.

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення прогестеронових рецепторів у фокусах аденоміозу ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	2,15±0,25	4,00±0,46*	6,15±0,66	2,26±0,31	4,00±0,35*	6,26±0,62
ЕКЕ	2,00±0,34	3,31±0,51	5,30±0,81	2,00±0,34	3,31±0,51	5,17±0,85
Атрофія	2,20±0,29	3,97±0,43	6,17±0,70	2,40±0,28	3,73±0,34	6,17±0,6

Примітка:

- * – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи жінок з АМ і ЕКЕ ($p < 0,05$)

В ході проведеної роботи здійснено порівняння експресії PR еу- та ектопічного ендометріїв за ГПЕ і встановлено переважання сумарних балів експресії PR в еутопічному ендометрії щодо ектопічного як у залозистому ($7,15 \pm 0,29$ проти $6,15 \pm 0,66$), так і в стромальному ($7,30 \pm 0,36$ проти $6,26 \pm 0,62$) компонентах ($p < 0,01$).

У випадках з АМ і атрофією ендометрія виявлені позитивні результати ІГХ реакції в ендометріюїдних вогнищах з максимальними значеннями експресії PR, що підтверджує збереження регуляторного впливу прогестеронів на тканину патологічних фокусів у постменопаузі за відсутності гіперпластичних процесів в ендометрії. До подібних результатів дійшли й окремі науковці [87], однак їхні роботи ґрунтувалися на дослідженні АМ у жінок інших вікових груп. Акоюян Р. А. і Печеникова В. А. (2014) [11] стверджують про експресію PR фокусів ендометріюїдних гетеротопій не тільки у жінок репродуктивного віку, а й періоду менопаузи.

Як і у випадках з ER, при порівнянні балів експресії стероїдних рецепторів еу- та ектопічного ендометріїв відмінностей між показниками не виявлено ($p > 0,05$). Таким чином, отримані результати частково відповідають висновкам окремих наукових робіт, згідно з якими рівень PR у фокусах АМ достовірно нижчий, ніж в еутопічному ендометрії [16, 92]

Аналіз результатів ІГХ дослідження підтвердив збереження експресивної активності PR фокусів АМ у постменопаузі як епітеліальними, так і стромальними клітинами незалежно від супутньої патології. Однак суттєві відмінності між середніми сумарними балами експресії PR у стромі ектопічних вогнищ були відсутні. Це вказує на відсутність закономірності між рівнями експресії PR еу- та ектопічного ендометріїв залежно від рівня диференціювання клітин, яка була властива ER. Варто зазначити, що рецепторна активність PR різнилася в еутопічному ендометрії залежно від наявності АМ. Пацієнтки з атрофією і АМ мали вищі бали експресії PR в еутопічному ендометрії, ніж жінки групи порівняння. Крім того, було встановлено наявність у більшості груп прямого стійкого кореляційного зв'язку (у залозистому компоненті між

показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Таким чином, ендометріюїдні вогнища, володіючи певним прогестероновим потенціалом, здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій. Однак вони зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія.

При аналізі показників ІГХ реакції в міометрії поза зоною АМ у всіх досліджуваних групах відмінностей між показниками експресії PR залежно від супутньої патології ендометрія не спостерігалось ($p>0,05$) (табл. 8.6).

Таблиця 8.6

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення прогестеронових рецепторів в міометрії за наявності аденоміозу ($M \pm \delta$, бали)

Патологія ендометрія	Інтенсивність	Поширеність
ГПЕ	$2,63 \pm 0,19$	$4,33 \pm 0,18$
ЕКЕ	$2,41 \pm 0,28$	$3,83 \pm 0,29^*$
Атрофія	$2,33 \pm 0,24$	$3,87 \pm 0,29^*$

Примітка:

* – статистично значущі відмінності за балами експресії PR від групи жінок з АМ і ГПЕ ($p<0,05$)

У ході проведеного дослідження експресії PR в тканині яєчників у жінок в постменопаузі, спостерігалось зниження прогестеронсинтезувальної функції яєчників, що підтверджувалось мінімальними та низькими показниками активності PR (рис. 8.7) [28].



Рис. 8.7 Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення прогестеронових рецепторів у тканині яєчників за наявності аденоміозу і гіперпластичних процесів ендометрія та без них

При зіставленні показників експресії ER і PR виявлено як нормальне співвідношення ER і PR, так і перевага ER над PR, про що свідчить наявність виключно 2 фенотипових варіантів розподілу рецепторів ER і PR: ER>PR і ER=PR. Перевагу ER над PR за ГПЕ без аденоматозу у 62,5% досліджуваних жінок у своїй роботі спостерігали Туманський В.О. і Баударбекова М.М. (2009) [115]. Згідно з роботами Бенюк В.О. і Гончаренко В.М. (2013), саме достатня кількість рецепторів до прогестерону та підтримання нормального співвідношення ER і PR, що прямувало б до 1, забезпечує чутливість ендометрія з ГПЕ до терапії прогестинами [16]. Таким чином, у патогенезі простої неатипової ГПЕ важливі не тільки гіперестрогенемія, а і гіперпрогестеронемія та підтримання нормального співвідношення ER і PR. Отже, провідну роль у проліферативних процесах в ендометрії відіграють не тільки естрогенові рецептори, а і рівень прогестеронових рецепторів. Перехід неатипової форми в атипову супроводжується не тільки зменшенням

чутливості рецепторного апарату, а подекуди і перевагою PR над ER [108]. Наявне порушення рецепції до обох видів рецепторів.

Аналізуючи розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення ER і PR у епітеліальних клітинах в еутопічному ендометрії за наявності атрофії, встановили, що більше ніж у 60% жінок було нормальне співвідношення ER і PR, що прямувало до 1 ($p < 0,05$). Таким чином, даний факт вказує на те, що умовою існування залозистих елементів еутопічного ендометрія за АМ і без гіперпластичних процесів є збереження балансу між ER і PR.

Дещо відмінна ситуація спостерігалася у стромальних клітинах: у більшості випадків (60,0%) було наявне зменшення ER на фоні збільшення PR ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$). Це свідчить про перевагу прогестеронового впливу.

У групі жінок з АМ і ЕКЕ встановлено, що у 53,3% пацієток в стромі еутопічного ендометрія спостерігається вища експресивна активність прогестеронових рецепторів, ніж естрогенових ($p < 0,05$). Це вказує на більший регуляторний вплив PR, ніж ER. Саме у стромі ендометрія з ЕКЕ спостерігалася достовірне зменшення рецепторів до естрогену на фоні збільшення рецепторів до прогестерону ($ER/PR < 1$) ($p < 0,05$) [108].

У клітинах залозистого компонента ектопічного ендометрія за наявності ЕКЕ достовірно переважав більш збалансований варіант співвідношення ER і PR ($ER=PR$) – у 63,33% випадків ($p < 0,05$). Наявність високої експресії PR у клітинах стромі не тільки підтверджує прогестеронову залежність клітин ендометріюїдних гетеротопій, а й свідчить про її перевагу над естрогеновою. Це підтверджується також наявністю достовірно нижчої кількості випадків (6,67%) з фенотиповим варіантом розподілу рецепторів у стромі фокусів АМ – $ER/PR > 1$ ($p < 0,05$). Інші науковці вказують на наявність позитивної експресії PR в ендометріюїдних гетеротопіях у жінок як репродуктивного, так і клімактеричного періодів (табл. 8.7) [11, 81, 82].

Таблиця 8.7

Розподіл спостережень за фенотиповими варіантами співвідношення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ектопічному ендометрії за наявності атрофії, n=30 (абс.од.(%))

Співвідношення рецепторів	Компонент	
	Залозистий	Стромальний
ER/PR < 1	21(70,0)**	19(63,33) **
ER/PR = 1	7(23,33)*	7(23,33)
ER/PR > 1	2(6,67)	4(13,33)

Примітки:

1. * – статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER>PR ($p<0,05$);
2. ** – статистично значущі відмінності за кількістю випадків від фенотипового варіанта співвідношення рецепторів ER>PR і ER=PR($p<0,05$).

Як видно з табл. 8.7, у групі жінок з АМ і атрофією ендометрія спостерігалася протилежна ситуація: у вогнищах ендометріюїдних гетеротопій експресивна активність PR була вищою, ніж ER ($p<0,05$), а в більшості випадків був наявний фенотиповий варіант співвідношення рецепторів з переважанням PR над ER (ER/PR < 1) ($p<0,05$).

Таким чином, для фокусів АМ у постменопаузі патогенетично важливою є перевага прогестеронового впливу над естрогеновим. Роботи науковців свідчать про широку варіабельність прояву ІГХ реакції з PR у вогнищах внутрішнього ендометріозу у жінок інших вікових груп [11, 116, 123].

Різний рівень досліджуваних рецепторів у вогнищах АМ, що спостерігався, є результатом різної гормональної залежності клітин ендометріюїдних гетеротопій. Для розвитку та існування ендометріюїдних гетеротопій у постменопаузі необхідні достатні естрогеновий і прогестероновий впливи. Реалізація клітинної відповіді – наслідок взаємодії гормону і відповідного рецептора. Можливо, в умовах постменопаузи на фоні

згасання функції яєчників достатня кількість необхідних гормонів може бути синтезована локально – у фокусах АМ. Однак не варто забувати, що у групах жінок АМ співіснував з ГПЕ і ЕКЕ, ендометрій яких мав певний гормональний потенціал і рецепторну активність. Таким чином, у патогенезі АМ в постменопаузі провідну роль відіграють локальні естрогенова і прогестеронова рецепторна активність складових ектопічних вогнищ.

У ході проведеного дослідження отримані мінімальні показники, а інколи і повна відсутність, рецепторної експресії AR в еу- й ектопічному ендометріях за наявності АМ, що свідчать про відсутність безпосереднього регуляторного впливу на розвиток АМ андрогенів (рис. 7.8, табл. 8.8)

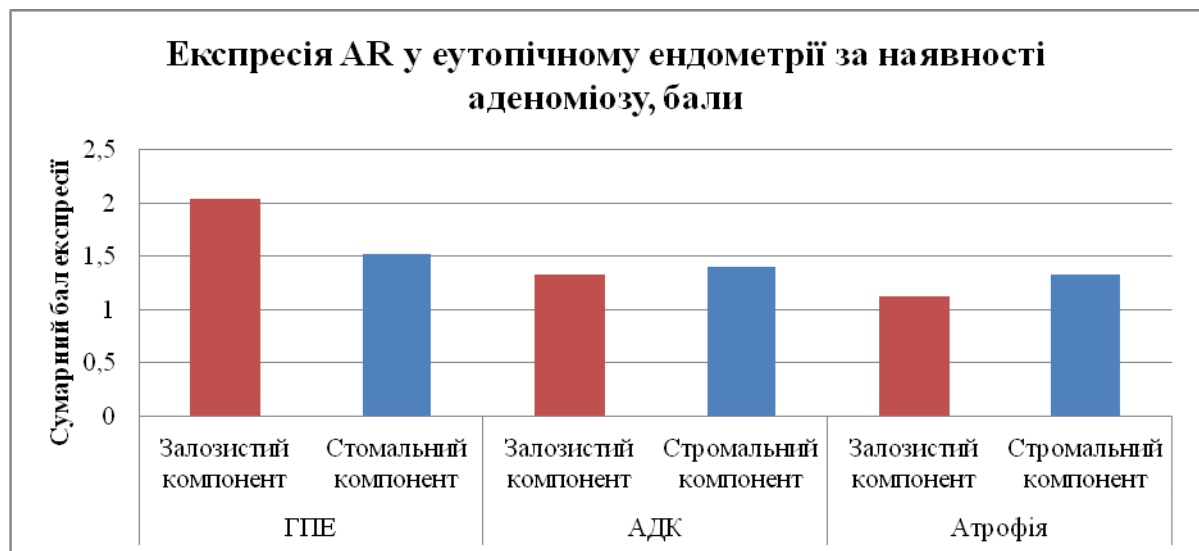


Рис. 8.8 Сумарні бали експресії андрогенових рецепторів в еутопічному ендометрії за наявності аденоміозу.

Таблиця 8.8

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення андрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії ($M \pm \delta$, бали)

Вид рецептора	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	0,81±0,15	1,22±0,28	2,04±0,41	0,70±0,18	0,81±0,23	1,52±0,4
ЕКЕ	0,57±0,24	0,77±0,38	1,33±0,62	0,57±0,20	0,90±0,37	1,40±0,55
Атрофія	0,40±0,21	0,85±0,5	1,13±0,57	0,75±0,46	0,87±0,46	1,33±0,74
Вікові зміни	0,83±0,33	1,37±0,6	2,20±0,92	0,50±0,31	0,63±0,41	1,13±0,72

Однак незважаючи на це, середній сумарний бал експресії AR у стромі ЕКЕ достовірно вищий у фокусах внутрішнього ендометріозу ($2,27\pm 0,48$) ніж в еутопічному ендометрії ($1,4\pm 0,55$) ($p<0,05$). При аналізі активності AR достовірних відмінностей між рівнями експресії у еутопічному ендометрії досліджуваних груп жінок не виявлено ($p>0,05$). Оцінка отриманих результатів експресії AR в ектопічному ендометрії показала наявність нижчих показників експресії AR в стромі АМ за ГПЕ порівняно з іншими досліджуваними група пацієток ($p<0,05$). Однак рівень активності AR у всіх досліджуваних групах був мінімальним (рис. 8.9, табл. 8.9).

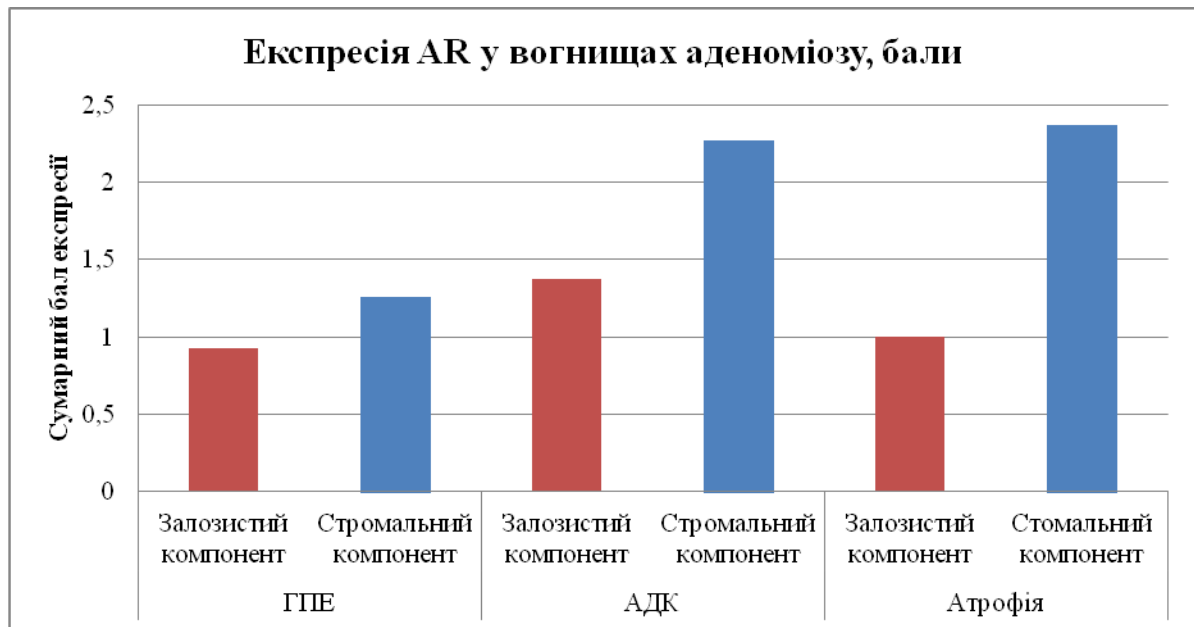


Рис. 8.9 Сумарні бали експресії досліджуваних андрогенових рецепторів у вогнищах аденоміозу.

Таблиця 8.9

Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення андрогенових рецепторів у фокусах аденоміозу ($M\pm D$, бали)

Патологія ендометрія	Залозистий компонент			Стромальний компонент		
	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал	Інтенсивність	Поширеність	Сумарний бал
ГПЕ	0,33±0,18	0,59±0,34	0,93±0,51	0,63±0,28	0,63±0,28	1,26±0,56
ЕКЕ	0,50±0,21	0,87±0,41	1,37±0,60	0,87±0,16	1,40±0,36	2,27±0,48
Атрофія	0,33±0,17	0,67±0,39	1,00±0,55	0,97±0,32	1,40±0,51	2,37±0,82

Оскільки суттєвих відмінностей у балах ІГХ реакції з андрогеновими маркерами в еутопічному ендометрії не виявлено, то можна припустити відсутність андрогенового потенціалу вогнищ АМ і їхнього впливу на рівень AR в еутопічному ендометрії.

Результати проведеного дослідження свідчать про збереження позитивної експресивної активності AR яєчників у постменопаузі. Варто зазначити, що для AR тканини яєчників, незважаючи на невисокі бали, були властиві вищі ніж для ER, показники експресивної активності ($p < 0,05$) (рис. 7.10) [28].

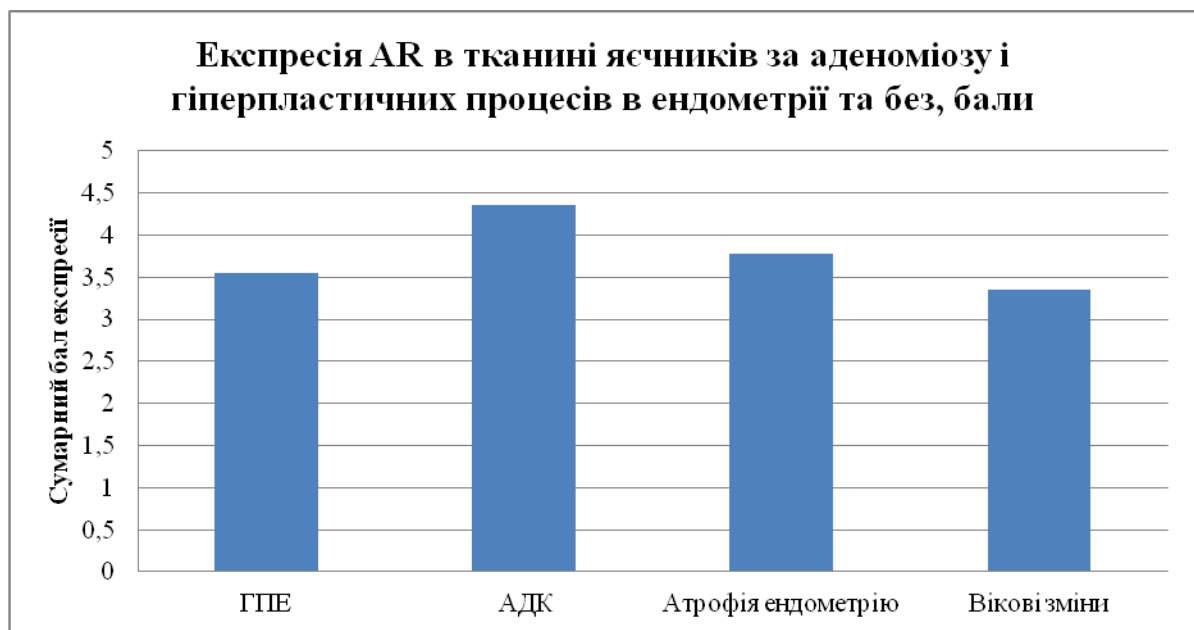


Рис.7.10 Середні показники інтенсивності та поширеності забарвлення андрогенових рецепторів у тканині яєчників за наявності аденоміозу і гіперпластичних процесів ендометрія та без них.

Окремі науковці, досліджуючи особливості існування ГПЕ у постменопаузі, стверджують, що це можливо за наявності гормонально активних структур в яєчниках і позагонадного синтезу естрогенів у жировій тканині або запальних процесів у ендометрії та придатках матки [158, 169]. Оскільки провідну роль у патогенезі АМ і ГПЕ відіграє локальна гіперестрогенемія, то зазначені патологічні стани можуть викликати і розвиток АМ. Однак серед досліджуваних у даній роботі груп пацієнток подібні

ураження ендометрію і придатків матки траплялися вкрай рідко. Враховуючи можливість синтезу естрогенів у фокусах внутрішнього ендометріозу, відсутність у більшості випадків зазначеної патології і негативні показники експресії ER у яєчниках, ендометріюїдні гетеротопії можна розглядати не тільки як автономне ураження міометрія, а і як джерело синтезу естрогенів для еутопічного ендометрія. Дана гіпотеза підтверджується і наявністю достовірно вищих показників експресії ERв еутопічному ендометрії за наявності АМ, у тому числі і з атрофічними змінами, ніж у жінок без АМ. Наявність негативних показників експресії ER у яєчниках і позитивних в еу- та ектопічному ендометріях свідчить про існування проміжного «пункту» синтезу естрогенів, яким і може бути жирова тканина.

У подальшому, естрогену синтезовані у такому проміжному «пункті», спрямовуються в еутопічний ендометрій і фокуси АМ. Однак рівень їх незначний. Надалі естрогени, які потрапили у вогнища АМ, потенціюють значно більшу продукцію естрогенів у ендометріюїдних гетеротопіях. В подальшому частина таких естрогенів залишається у фокусах АМ, а частина прямує в еутопічний ендометрій.

Отримані результати підтверджують факт зниження рівня синтезу прогестерону у даної вікової групи жінок незалежно від супутньої патології ендометрія та міометрія. Згідно з окремими науковими джерелами, рівень прогестерону знижується від 5–40 нмоль/л (залежно від фази менструального циклу) у репродуктивному віці до 2 нмоль/л у постменопаузі [101]. Таким чином, у постменопаузі яєчники зберігають прогестеронову активність, хоча і на невисокому рівні.

Існують відомості, що вогнища АМ можуть продукувати прогестерон у значній кількості [16]. Акоюян Р.А. і Печеникова В.А. (2014) у своїй роботі підтвердили той факт, що у жінок постменопаузального віку наявна позитивна експресія PR в ендометріюїдних вогнищах [11]. Результати роботи також вказують на високі показники експресії PR у фокусах внутрішнього ендометріозу. Зважаючи на це і невисокі бали ІГХ PR у тканині яєчників,

можна запропонувати розглядати ендометріюїдні гетеротопії як автономну систему, що володіє прогестеронсинтезувальною функцією [15, 16].

Зіставляючи одержані результати з даними літератури, доходимо висновку, що, можливо, саме продукція прогестерону як антипроліферативного і антиапоптичного гормонув яєчниках і клітинах АМ перешкоджає подальшій прогресії АМ і його можливій малігнізації.

Згідно з окремими науковими джерелами, «порівняно з вираженим зниженням синтезу естрадіолу і прогестерону в постменопаузі довше зберігається здатність до продукції стромою яєчників незначної кількості андростендіону та тестостерону (менше 0,7 нмоль/л)» [102].

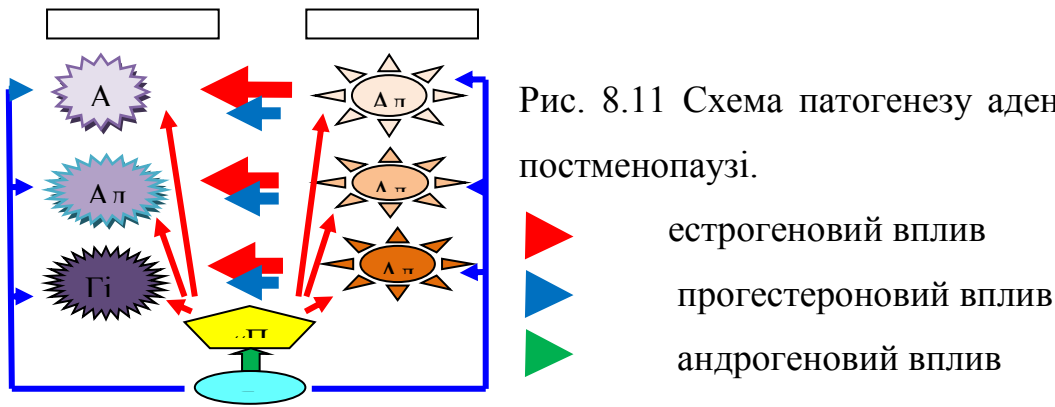
Відомо, що андрогени здатні під впливом ферменту ароматази цитохрому Р-450 перетворюватися в естрогени [37]. Таким, чином збереження андрогенсинтезувальної функції яєчників і присутність ароматази відіграють провідну роль у патогенезі АМ, особливо в постменопаузі.

Як видно з результатів дослідження, тканина яєчників здатна до вироблення прогестеронів у постменопаузі незалежно від наявності супутньої гінекологічної патології.

Даний факт настановує на думку про необхідність збереження яєчниками прогестеронсинтезувальної функції як одного з елементів розвитку АМ. А збереження андрогенпродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі АМ як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

Отже гормональна теорія патогенезу АМ, основою якої є гіперестрогенія, поступається місцем теорії порушення гормонального метаболізму, що базується на порушенні чутливості гормонально залежних тканин до впливу стероїдів і вираженому дисбалансі естрогенів, прогестеронів і андрогенів.

Підбиваючи підсумки, можна запропонувати таку схему патогенезу АМ у жінок в постменопаузі (рис. 8.11) [159].



Яєчники здійснюють безпосередній вплив на синтез прогестеронів і опосередкований – на синтез естрогенів. Естрогени, утворюючись у «проміжному пункті» з андрогенів, впливають на еу- та ектопічний ендометрій. Ендометріодні вогнища, будучи автономною системою, в свою чергу, стимулюють наявність позитивної естрогенової і, меншою мірою, прогестеронової експресії в еутопічному ендометрії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено новий погляд у галузі важливої частини науково-медичної проблеми патоморфології – екстрагенітальної та генітальної патології у жінок, а саме аденоміозу, що дозволило виявити окремі ланки патогенезу внутрішнього ендометріозу, як ізольованої форми, так і за наявності супутньої патології жіночої статеві системи, уточнити механізми гормональних змін та сформуванати групи ризику для жінок з аденоміозом.

1. У жінок з аденоміозом ризик виникнення патології міометрію вищий, ніж у жінок без аденоміозу. У постменопаузі у жінок з аденоміозом дифузний фіброматоз діагностований більш ніж у 25,0 % і міома матки – більш ніж у 20,0% випадків. Найвищий ризик наявності супутньої патології міометрія у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія (більше ніж у 50,0% пацієнток з аденоміозом і гіперплазією ендометрія діагностовано міому матки).

2. Вищим показникам активності естрогенових рецепторів еутопічного ендометрія (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за гіперплазії ендометрія – $7,33 \pm 0,31$ і $7,15 \pm 0,27$, за ендометріальної карциноми

ендометрія – $6,20 \pm 0,71$ і $4,17 \pm 0,60$, за атрофії – $4,43 \pm 0,77$ і $4,57 \pm 0,74$) відповідають вищі показники експресії естрогенових рецепторів в ендометріюїдних вогнищах (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі за гіперплазії ендометрія – $5,15 \pm 0,73$ і $5,52 \pm 0,63$, за ендометріальної карциноми ендометрія – $4,67 \pm 0,53$ і $3,8 \pm 0,6$, за атрофії – $3,43 \pm 1,07$ і $4,43 \pm 0,79$). Вищому рівню диференціації клітин еутопічного ендометрія відповідає вища естрогенова активність як в еу-, так і в ектопічному ендометрії. Фокуси аденоміозу володіють автономним ростом з певною активністю естрогенових рецепторів, що, в свою чергу, впливає на еутопічний ендометрій, стимулюючи в ньому активність естрогенових рецепторів. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками експресії компонентів еутопічного ендометрія і вогнищ аденоміозу (у залозах між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,74$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,9$; у стромі – $r_{\min}=0,71$, $r_{\max}=0,85$ і $r_{\min}=0,62$, $r_{\max}=0,83$ відповідно).

3. Ендометріюїдні вогнища є автономною структурою, володіють певним прогестероновим потенціалом (сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюїдних фокусів за гіперплазії ендометрія – $6,15 \pm 0,66$ і $6,26 \pm 0,62$, за ендометріальної карциноми ендометрія – $5,30 \pm 0,81$ і $5,17 \pm 0,85$, за атрофії – $6,17 \pm 0,70$ і $6,17 \pm 0,60$) і здійснюють регуляторний вплив на еутопічний ендометрій у вигляді стимуляції прогестеронових рецепторів. Наявний прямий кореляційний зв'язок між показниками експресії прогестеронових рецепторів компонентів еутопічного ендометрія та вогнищ аденоміозу (у залозистому компоненті між показниками інтенсивності $r_{\min}=0,66$, $r_{\max}=0,81$ та показниками поширеності забарвлення $r_{\min}=0,51$, $r_{\max}=0,88$; у стромальному компоненті – $r_{\min}=0,69$, $r_{\max}=0,79$ і $r_{\min}=0,68$, $r_{\max}=0,73$ відповідно). Фокуси аденоміозу зберігають свою незалежність від зворотного впливу еутопічного ендометрія, що дозволяє розглядати ендометріюїдні гетеротопії як автономну систему, яка володіє не тільки естрогенсинтезувальною, а і прогестеронсинтезувальною функціями.

4. Показано відсутність андрогенового потенціалу вогнищ аденоміозу

(сумарний бал експресії відповідно в залозах і стромі ендометріюїдних фокусів за гіперплазії ендометрія – $0,93 \pm 0,51$ і $1,26 \pm 0,56$, за ендометріальної карциноми ендометрія – $1,37 \pm 0,60$ і $2,27 \pm 0,48$, за атрофії – $1,00 \pm 0,55$ і $2,37 \pm 0,82$) і їхнього впливу на рівень андрогенових рецепторів у еутопічному ендометрії. Збереження андрогенпродукуючої функції яєчниками у постменопаузі відіграє провідну роль у патогенезі аденоміозу як можливого джерела подальшого синтезу естрогенів.

5. Вогнища аденоміозу можна розглядати як автономне джерело продукції естрогенових і прогестеронових гормонів. Яєчники здійснюють безпосередній вплив на синтез прогестеронів і опосередкований – на синтез естрогенів. Ендометріюїдні вогнища, в свою чергу, стимулюють наявність позитивної естрогенової та, меншою мірою, прогестеронової експресії в еутопічному ендометрії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані у даному дослідженні результати доцільно використовувати для проведення клінічних розробок з діагностики АМ і пошуку оптимальних способів ведення даної категорії пацієнтів.

Виявлені особливості перебігу АМ і супутньої патології ендометрія можуть бути основою для формування груп хворих на АМ із підвищеним ризиком розвитку фіброматозу і міоми матки та злоякісної патології матки. Зважаючи на те, що у жінок в постменопаузі реєструється висока частота поєднаної патології матки, до групи ризику слід включати не тільки осіб пременопаузального, а і постменопаузального періодів. Виявлення жінок з АМ, міомою матки та доброякісною патологією ендометрія із зарахуванням їх до груп ризику і подальшим наглядом дозволить у більш ранні терміни виявити онкопатологію матки.

Визначення рецепторного профілю до маркерів стероїдних гормонів (естрогенових та прогестеронових) є перспективним для підбору більш ефективної гормональної терапії залежно від чутливості рецепторного апарату

патологічних фокусів. Гістологічне та імуногістохімічне дослідження еутопічного ендометрія допоможе спрогнозувати перебіг АМ і підібрати більш оптимальне лікування для зазначеної категорії жінок.

Запропонована схема патогенезу аденоміозу буде доречною при розробці більш адекватних запобіжних заходів щодо рецидиву даної патології у жінок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. Агаркова ТА, Кублинский КС. Иммунологические факторы риска нарушения репродуктивной функции у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Фундамент. исслед.* 2014; 10: 1445–50.
2. Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Современные принципы диагностики и лечения эндометриоза. *Гинекология.* 2005;2:95–102.
3. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Беженарь ВФ, Геворкян МА, Гус АИ, и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва; 2013. 65 с.
4. Адамян ЛВ, Калинина ЕА, Колотовкина АВ. Клинико–эмбриологические аспекты эндометриоз–ассоциированного бесплодия. *Проблемы репродукции.* 2010;5:47–51.
5. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Андреева ЕН. Эндометриозы. Москва: Медицина; 2006. 416 с.

6. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ, Мынбаев ОА. Оперативная гинекология – хирургические энергии: руководство. Москва: Медицина–Антидор; 2000. 862 с.
7. Адамян ЛВ, редактор. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрит). Москва; 2015. 92 с.
8. Адамян ЛВ, Сонова ММ, Логинова ОН, Арсланян КН. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2016; 4(10): 39-48.
9. Адамян ЛВ, Сонова ММ, Тихонова ЕС. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011;6:78–81.
10. Айламазян ЭК, Ярмолинская МИ, Молотков АС, Цицкарава ДЗ. Классификации эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 2(66): 77–92. DOI: 10.17816/JOWD66277-92.
11. Акопян РА, Печеникова ВА. Клинико-морфологические особенности аденомиоза у женщин различных возрастных групп. Вестник российской военно-медицинской академии. 2014;1(45):65-70.
12. Афиногенова ЕА, Черствый ЕД. Активный и неактивный аденомиоз: сравнительный анализ в очагах эктопического эндометрия (экспрессия ароматазы Р-450, рецепторов эстрогенов А и В, рецепторов прогестерона). Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2016;20(2): 74-82.
13. Баскаков ВП, Цвелев ЮВ, Кира ЕФ. Эндометриозидная болезнь. Санкт-Петербург; 2002. 460 с.
14. Баударбекова ММ. Атипова гіперплазія та аденокарцинома ендометрію: патогістологічні та імуногістохімічні диференційні характеристики : [автореферат дисертації]. Запоріжжя: Запор. держ. мед. ун-т; 2012. 20 с.
15. Бенюк ВО, Винярьський ЯМ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Пономарчук РМ. Діагностичне значення визначення експресії рецепторів гормонів та

- маркерів апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрія. Україна. Здоров'я нації. 2013;3:14-20.
16. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ. Індивідуалізація лікування жінок репродуктивного та перименопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. Здоровье женщины. 2014;10(96):125-9.
 17. Берштейн ЛМ. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется. Вопросы онкологии. 2014;3(60):254-62.
 18. Бойко ВІ, Грінкевич ТМ, Сміян СА, Нікітіна ІМ, Іконописцева НА. Оцінка ефективності комбінованого методу лікування ендометріозу яєчників. Здоровье женщины. 2012;4:131-2.
 19. Бойко ОМ. Корекція уrogenітальних розладів у жінок з лейоміомою матки і внутрішнім ендометріозом. Здоровье женщины. 2012; 8:129-30.
 20. Быков ВЛ, Юшканцева СИ. Гистология, цитология и эмбриология: атлас. Москва: ГЭОТАР–МЕДИА; 2013. 296 с.
 21. Вдовиченко ЮП, Прудніков ПМ. Оптимізація діагностики аденоміозу при метрорагіях в репродуктивному і перименопаузальному віці. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2013;6(76):84-8.
 22. Венцківська ІБ, Кузьмук ЛП. Диференційне лікування гіперпластичних процесів ендометрія на фоні внутрішнього ендометріозу. Здоровье женщины. 2010;9:129-31.
 23. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Борисюк ОЮ, Горбань НЄ, Калюта АО. Діагностика генітального ендометріозу: (огляд л-ри та влас. дані). Здоровье женщины. 2009;6:59-64.
 24. Воробій ВД. Особливості активності й вмісту протеаз та їхніх інгібіторів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом і безплідністю. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2009;5:101-3.
 25. Воробій ВД. Порівняльні клінічні аспекти генітального ендометріозу різної локалізації. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2007;2:84-6.

26. Гаспарян СА, Ионова РМ, Попова ОС, Хрипунова АА. Эндометриоз и фертильность. ключевые моменты лечения. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2015;4(9):66-72.
27. Гнатко ОП, Самойлова МВ. Патоморфологічна характеристика ендометріозу яєчників. Здоровье женщины. 2014;9:150–3.
28. Гончаренко ГЮ. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі. Morphologia. 2018;12(3):51-5.
29. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріальною карциномою ендометрію. World science. 2018June;6(34):50-53.
30. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічний аналіз геніального ендометріозу. Досягнення біології та медицини. 2016;1(27):57-60.
31. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23): 148-52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26.
32. Горovenko НГ, Подольська СВ, Захаренко НФ. Молекулярно-генетичні маркери ризику розвитку ендометріозу. Здоровье женщины. 2013;2: 128-31.
33. Гресько МД. Характеристика гормонального гомеостазу в жінок із надмірними матковими кровотечами в пременопаузі. Буковинський медичний вісник. 2013;2(17):34-7.
34. Гроховська МВ. Кореляційні паралелі на клітинному рівні при гіперпроліферативних процесах ендометрія. Буковинський медичний вісник. 2015; 2(19):58-61.
35. Дамиров ММ, Олейникова ОН, Майорова ОВ. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача. Москва: БИНОМ; 2013. 152 с.

36. Дамиров ММ, Шабанов АМ. Новый взгляд на патогенез аденомиоза. Неотложная медицинская помощь. 2013;3:23-7.
37. Денисова ВМ. Ароматазная активность яичников при наружном генитальном эндометриозе [автореферат диссертации]. Санкт-Петербург: НИИАиГ им. Д.О.Отта; 2014. 24 с.
38. Денисова ВМ, Потин ВВ, Ярмолинская МИ. Значение активности овариальной ароматазы для выбора метода терапии эндометриоза. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2015; 4:41.
39. Джемлиханова ЛХ, Смирнова МЮ, Ниаури ДА, Кветной ИМ. Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов и факторов роста в миометрии при миоме матки и аденомиозе. Вестник СПбГУ. 2009;4:222-30.
40. Дубинская ЕД. Клинико-anamнестические и генетические особенности пациенток с бесплодием и перинеальной формой эндометриоза. Врач. 2014;1:52–6.
41. Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Обґрунтування методи лікування пацієнок з "проліферативним синдромом" в гінекології. Здоров'є жінчини. 2014;3:145–8.
42. Евсеев АВ, Баударбекова ММ, Кузьо ИА. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов. Патологія. 2011;2(8):114-7.
43. Ежова АВ. Генитальный эндометриоз у женщин с бесплодием: прогнозирование и ранняя диагностика [автореферат диссертации]. Киев: Киев. нац. мед.ун-т; 2015. 20 с.
44. Ефименко НА, Честнова ГП, Абашин ВГ. "Офисная гистероскопия" в диагностике гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период длительной постменопаузы. Военно–медицинский журнал. 2013;(334):59–60.
45. Железнов БИ, Стрижаков АН. Генитальный эндометриоз. Москва: Медицина; 1985. 160 с.

46. Занько СН, Лысенко ОВ. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики. Акушерство и гинекология. 2013;11:41–7.
47. Запорожан ВМ, Михайленко ОВ. Молекулярно-генетичні та клініко-біохімічні біомаркери схильності та прогнозу у хворих на зовнішній генітальний ендометріоз в умовах Півдня України. Здоровье женщины. 2010;9:135-8.
48. Зарубина ИП. Клинико–морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при аденомиозе [автореф. диссертации]. Москва; 2009. 26 с.
49. Захаренко НФ. Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз у женщин репродуктивного возраста (аспекты патогенеза, диагностика, лечение и прогнозирование) [автореф. диссертации] Киев;2013. 35 с.
50. Захаренко НФ, Коваленко НВ, Маноляк ПП. До питання комплексної терапії ендометріозу. Репродуктивна ендокринологія. 2015;3(23): 28-33.
51. Захаренко НФ, Задорожна ТД, Калугіна ЛВ. Імуногістохімічні маркери проліферації та апаптозу ендометрія у жінок з ендометріозом різної локалізації. Здоровье женщины. 2012;10:98-100.
52. Захаренко НФ. Сучасні уявлення про імунологічні аспекти ендометріозу. Здоровье женщины. 2012;9:121-3.
53. Зотова ОА. Аденомиоз: прогнозирование, клинико-анамнестические и молекулярно-генетические особенности [автореферат диссертации]. Кемерово: КГМА; 2013. 22с.
54. Иванов ИИ, Дурягин ИВ. Уровень половых гормонов крови при гиперпластических процессах эндометрия у женщин репродуктивного и предменопаузального периода. Тавр. мед.-биол. вестн. 2010;1(13):67-71.
55. Игенбаева ЕВ, Узлова ТВ, Куренков ЕЛ. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом. Человек. Спорт. Медицина 2016; 3(16): 13–8.

56. Игнатъева НН. Клинико-морфологические особенности сочетания аденомиоза с патологическими процессами эндометрия [автореф. дис.]. Москва; 2010. 26 с.
57. Каленська ОВ, Курик ОГ. Ендометріоз: етіологія, патогенез, класифікації, морфофункціональна характеристика. Архів клініч. медицини. 2008;2:8-16.
58. Каленська ОВ, Курик ОГ. Роль імуногістохімічної діагностики у вивченні деяких аспектів ендометріозу. Галиц. лікар. вісн. 2009; 2(16):96-8.
59. Караїм ОС, Гичка СГ, Зуб ВО, Чермак П. Вікові та морфологічні паралелі у пацієнток з поліпозом ендометрія. Здоровье женщины. 2008; 3:107-8.
60. Кира ЕФ, Цвелев ЮВ, Серова ВН. Эндометриоидная болезнь. Москва: Литера; 2008. 840 с.
61. Кишакевич ИТ. Естественная менопауза в разные возрастные периоды: качество жизни и тактика лечебно-профилактических мероприятий. [автореф. диссертации] Киев; 2015. 35 с.
62. Клещёв МА, Смирова МЮ. Возрастные особенности гиперплазии эндометрия. Научные ведомости. 2010; 22(93): 34-9.
63. Коган ЕА, Низяева НВ, Демура ТА, Ежова ЛС, Унанян АЛ. Автономность роста очагов аденомиоза: иммуногистохимические особенности экспрессии маркеров. Иммунология. 2011;12:311–25.
64. Коган ЕА, Сидорова ИС, Низяева НВ, Демура ТА, Ежова ЛС, Унанян АЛ. Клинико–морфологические и молекулярно–биологические особенности аденомиоза при сочетании его с аденокарциномой эндометрия. Акушерство и гинекология. 2011;7-2: 46–50.
65. Коган ЕА, Унанян АЛ, Демура ТА. Клинико–морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза. Архив патологии. 2008;5:8–16.
66. Колесник АВ. Клинические аспекты сочетания аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2013;4:109–11.

67. Колесник АВ. Морфологические особенности сочетанной патологии матки у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2013;8(84):113-116.
68. Кондратюк ВК. Імуногістохімічні особливості рецепторного апарата та регуляторів апоптозу пухлиноподібних уражень яєчників. *Здоровье женщины*. 2008;2:183-5.
69. Кондриков НИ. Патология матки. Москва: Практическая медицина; 2008. 233–6.
70. Коренная ВВ. Опыт применения диеногеста (2 мг) у пациенток с аденомиозом. *Фарматека*. 2015;3: 22-4.
71. Корнацкая АГ, Задорожная ТД, Борисюк ОЮ, Подоляка ДВ. Сравнительная клинко-морфологическая характеристика особенностей органов-мишеней репродуктивной системы у женщин с хронической вирусно-бактериальной инфекцией. *Здоровье женщины*. 2005;1:107-10.
72. Корнацька АГ, Чубей ГВ. Тактика лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та аденоміозом. *Здоровье женщины*. 2009;7:49-52.
73. Косей НВ, Захаренко НФ, Ковбасій ВП. Особливості локального гормонального гомеостазу в жінок фертильного віку при гіперпроліферативних захворюваннях матки. *Здоровье женщины*. 2013; 1:145-48.
74. Коцюбинская НА. Рецепторный профиль клеток-мишеней стероидных гормонов и противорецидивная эффективность диеногеста в терапии эндометриоза яичников [диссертация]. Москва:РНИМУим.Н.И. Пирогова; 2016. 111 с.
75. Кравченко ОВ. Використання селективних модуляторів естрогенних рецепторів у лікуванні клімактеричного синдрому. *Репродуктив. ендокринология*. 2014;1:61-3.
76. Кротенко КП. Диференційовані підходи до лікування ендометріозу. *Одеський медичний журнал*. 2012;1:44–6.

77. Кузьмук ЛП. Внутрішній ендометріоз: диференційна діагностика та патогенетична терапія з урахуванням збереження репродуктивної функції [автореферат дисертації]. Київ; 2012. 16 с.
78. Кузнецова ИВ. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики. Гинекология. 2008;5:74–9.
79. Куликов АЮ, Серпик ВГ. Фармакоэкономическое исследование применения препарата Бусерелин-депо в лечении гормонозависимого рака предстательной железы. Фармакоэкономика: теория и практика. 2015;2(3): 40-3.
80. Кулова ФТ. Проллиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом. Медицинская консультация. 2001;3: 53–6.
81. Курик ОГ, Каленська ОВ. Імугістохімічне дослідження гормональної активності ектопічного і еутопічного ендометрія при аденоміозі. Науковий журнал МОЗ України. 2014;1(5):100-5.
82. Кучеревська ІЄ, Шуліка ЄІ, Архіпова ВС, Пушна НМ, Проскурня НГ, Поторока ВВ, та ін. Сучасні аспекти профілактики та лікування ендометріозу. Медицина трансп. України. 2012;2:82-6.
83. Леваков СА, Шешукова НА, Большакова ОВ. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией. Проблемы репродукции. 2017;2:33–6.
84. Лизин МА, Николин ЛБ, Дрінь ТМ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, клініку, діагностику генітального ендометріозу. Галиц. лікар. вісн. 2006;2(13):113-9.
85. Лушникова АК, Пекарев ОГ, Никитенко ЕВ. Клинико–морфологический анализ генитального эндометриоза. Фундаментальные исследования. 2011;11: 325–29.
86. Лушникова АК. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза [автореферат диссертация]. Н: 2012. 25 с.

87. Максимова ЮВ. Клинико–морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при распространенных формах генитального эндометриоза [автореферат диссертации]. Москва: 2010. 26 с.
88. Меліксетян, А.В., Курик, О.Г., Каленська, О.В., Лисенко, Б.М. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах генітального ендометріозу. Український науково-медичний мелодіжний журнал. 2014;3(82):71–3.
89. Мовтаева ХР. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза [автореферат диссертации]. Москва: 2010. 23 с.
90. Молчанова ОВ. Міома матки та аденоміоз: до питання поєднання діагнозів. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 2(16): 155-6.
91. Непомнящих ЛМ, Лушникова ЕЛ, Пекарев ОГ, Лушникова АК, Никитенко ЕВ. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза. Сибирский онкологический журнал. 2012; 2:39-44.
92. Олійник Ю. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону у вогнищах ретроцервікального ендометріозу. Патологія. 2012;3:31-3.
93. Оразов МР. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013; 4(7):6-10.
94. Оразов МР, Чайка АВ, Носенко ЕН. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. Акушерство, гинекология, репродукция. 2014;3(8):6-10.
95. Оразов МР, Сулаева ОН. Нейрососудистые отношения в стенке матки при аденомиозе, осложненном синдромом тазовой боли. Морфология. 2015;1(9):52-7.
96. Петров СВ, Райхлин НТ. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань: Титул;2002. 624 с.

97. Печеникова ВА. Клиника, морфофункциональная характеристика аденомиоза и его опухолевой трансформации [автореферат диссертации]. Санкт-Петербург: 2005. 21 с.
98. Печеникова ВА. Раковая трансформация аденомиоза. Архив патологии. 2005;4: 51–3.
99. Руженков ВА, Швец КН. Медико-психологические характеристики и психические расстройства при генитальном эндометриозе (распространенность, клиника и терапия). Научные ведомости. 2016; 19 (240):23-9.
100. Сагиндыкова РР, Аскольская СИ, Коган ЕА, Чупрынин ВД. Молекулярно–генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода (обзор). Акушерство и гинекология. 2014; 7:22–8.
101. Савельева ГМ, Брусенко ВГ. Гинекология. Москва: ГЭОТАР – Медиа; 2007. С. 210–213.
102. Савельевой ГМ, Бреусенко ВГ, редакторы. Гинекология. Москва: ГЭОТАР–МЕДИА; 2011. 432 с.
103. Самойлова МВ. Удосконалення методів діагностики та лікування ендометріозу яєчників, профілактики рецидивів і покращення репродуктивного прогнозу [автореферат диссертации]. Київ; 2015. 15 с.
104. Самсонова ЕА. Клиническое значение иммуноистохимического определение рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия [автореф. дис.] на С.-П.; 2004. 28 с.
105. Серова ВН, Сухих ГТ. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014:748–57.
106. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в пост менопаузі. Art of medicine. 2018;3(7):123-6.

107. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еутопічного і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. *Досягнення біології та медицини*. 2017;1(29):49-53.
108. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі. *Science Review*. 2018 Feb;2(9):58-60.
109. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнток у пост менопаузі. *Патологія*. 2016;3(38):73-8.
110. Сметник ВП, Кулакова ВИ, редакторы. Урогенитальные расстройства в климактерии: руководство по климактерию. Москва: Мед. информ. Агентство; 2007. 345с.
111. Сонова ММ. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза [автореферат диссертации]. Москва; 2009. 51 с.
112. Татарчук ТФ, Косей НВ, Редько НА, Джупин ВА. Диагностика и лечение аномальных маточных кровотечений. *Репродуктив. эндокринология*. 2014;5:22-32.
113. Таюкина ИП, Мустафина ЛМ, Тихоновская ОА, Логвинов СВ. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и морфофункциональное состояние эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;2:50-6.
114. Тихомиров АЛ, Манухин ИБ, Сарсания СИ. Миома матки в сочетании с эндометриозом и гиперплазией эндометрия. Как лечить?. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;3 (14):76-8.
115. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ, Исаева ЛВ. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Вестник ВолгГМУ*. 2017; 4(64): 25-8.

- 116.Туманский ВА, Баударбекова ММ. Исследование рецепторов эстрогенов и прогестерона при железистой гиперплазии, атипичной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия. Патологія. 2009;6(2):111-3.
- 117.Туманский, ВА, Чепец АВ. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы 3 в инвазивной эндометриоидной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии. Патология, 2016;1(36): 22-28. DOI: 10.14739/2310-1237.2016.1.72165
- 118.Унанян АЛ, Игнатъева НН, Коган ЕА. Особенности клиники и диагностики гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с аденомиозом матки. Проблемы репродукции. 2010; Спец. Вып: 187–8.
- 119.Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА. Активный и неактивный аденомиоз: клинико–морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012;2(6):25–30.
- 120.Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. Акушерство и гинекология. 2013 Апр 28;4:10-3.
- 121.Фархат КН, Савилова АМ, Макиян ЗН, Адамян ЛВ. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016;1(22):20–7.
- 122.Франциянц ЕМ, Бандовкина ВА, Моисеенко ТИ, Комарова ЕФ, Козлова МБ, и др. Уровень периферических стероидных гормонов и их метаболитов у больных раком тела матки различных возрастных групп. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012; 4: 9-12.
- 123.Франциянц ЕМ, Бандовкина ВА, Моисеенко ТИ, Черникова НВ. Уровень половых гормонов в тканях аденомиоза и миомы матки при самостоятельном и сочетанном развитии. Российский онкологический журнал. 2013; 6:24-7.

- 124.Чепик ОФ. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. Практическая онкология. 2004;1(5):9–15.
- 125.Чернуха ГЕ, Думановская МР. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор). Акушерство и гинекология. 2013;3:26–32.
- 126.Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Бочкарева НВ. Иммуногистохимические критерии прогноза про раке эндометрия. Сибирский онкологический журнал. 2010;1(37):80–4.
- 127.Честнова ГП, Абашин ВГ, Ефименко НА. Гиперпластические процессы в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы. Клиническая медицина. 2013;8(91):61–3.
- 128.Чубей ГВ. Сучасні підходи до лікування жінок з аденоміозом та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням морфофункціонального стану. Здоровье женщины. 2015;1:154-7.
- 129.Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Истерин НС. Оценка гормонально–рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одеський медичний журнал. 2014;2(142): 66–70.
- 130.Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Істерін МС. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. Одеський медичний журнал. 2013;5: 68–74.
- 131.Чупрынин ВД, Мельников МВ, Буралкина НА, Чурсин ВВ, Вередченко АВ, Бурыкина ПН, и др. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2015; 11:16–22.
- 132.Шешукова НА, Овсянникова ТВ, Макаров ИО, Федотова АС. Молекулярно–биологические особенности гиперпластических процессов эндометрия. Акушерство и гинекология. 2013; 8:52–5.

- 133.Шкляр АА. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза [автореферат диссертации]. Москва: НЦАГиП; 2015. 23 с.
- 134.Шкляр АА. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза [диссертации]. Москва: НЦАГиП; 2015. 113 с.
- 135.Щукина НА, Буянова СН. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. Русский медицинский журнал. 2014;22 (14): 1002-5.
- 136.Юренева СВ. Эндометриоз – заболевание «вне возраста» (от пубертатного периода до постменопаузы). Проблемы репродукции. 2011; 4:67–74.
- 137.Ярмолинская МИ, Молотков АС, Беженарь ВФ, Кветной ИМ. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. Архивакушерстваи гинекологииим. В. Ф. Снегирева. 2014;1:36-40.
- 138.Ярыгина ВН, Мелентьева АС, редакт. Руководство по геронтологии и гериатрии. Том 2. Введение в клиническую гериатрию. Москва: ГЭОТАР-Медиа;2010: 622-3.
- 139.Agarwal S, Alzahrani FA, Ahmed A. Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary? Int J Mol Sci. 2018;19(10):3160. DOI: 10.3390/ijms19103160.
- 140.Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights Imaging. 2017;8(6):549–56. DOI: 10.1007/s13244-017-0576-z.
- 141.Arora RS, Patel SM, Sinha V. Nongenital Cancers Metastatic to the Ovary: Our Experience. GCSMC J Med Sci. 2015; 2(4): 102-7.
- 142.Aznaurova Asif S, Henderson I, Fenning NR. Adenomyosis and Its Effect on Reproductive Outcomes. Journal of Women’s Health. 2014;6(3):207–13.

143. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov A.. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014;12: 50. DOI: 10.1186/1477-7827-12-50.
144. Benagiano G, Brosens I. History of Adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2006;. 20: 449.
145. Bertsch E, Qiang W, Zhang Q. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Mod Pathol* 2014 [in press]. Consider ultrasound first for imaging the female pelvis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):450–5.
146. Bodur S, Dundar O, Pektas MK, Babayigit MA, Ozden O, Kucukodaci Z.. The clinical significance of classical and new emerging determinants of adenomyosis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5):7958–64.
147. Burney RO. The genetics and biochemistry of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013; 25:280–86.
148. Caixia J, Chao L, Jing G, Li C, Ning L, Xiaoyan Q, et al. The Expression of Toll-like receptors in eutopic and ectopic endometrium and its implication in the inflammatory pathogenesis of adenomyosis. *Sci Rep.* 2017;7:7365. DOI: 10.1038/s41598-017-07859-5.
149. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):105-11.
150. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, d'Hooghe T, De Bie B, et al. Руководство Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE): менеджмент женщин с эндометриозом. *Репродуктив. эндокринология.* 2014;5:54-67.
151. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *Biomed Res Int.* 2017. DOI: 10.1155/2017/8967803.
152. Eun LC, Seong BC, Sa RL, Young ML, Kyungah J, Hye-Sung M, et al.. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with

- adenomyosis and endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60(6): 579–86. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.
153. Garavaglia E, Serafini A, Inversetti A., Ferrari S, Tandoi, Corti L, et al. Adenomyosis and its impact on women fertility. *Iran J. Reprod. Med.* 2015;13(6): 327–3
154. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4): 481–500. DOI: 10.1093/humupd/dmx011.
155. Gizzo S, Patrelli TS, Dall'asta A, Di Gangi S, Giordano G, Migliavacca C, et al. Coexistence of adenomyosis and endometrioid endometrial cancer: Role in surgical guidance and prognosis estimation. *Oncol Lett.* 2016; 11(2): 1213–19. DOI: 10.3892/ol.2015.4032.
156. Hatem AH. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2014; 6: 671-80. DOI: 10.2147/IJWH.S34684.
157. Herndon Chr N, Aghajanova L, Balayan Sh, Erikson D, Barragan F, Goldfien G, et al. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2016; 23(10):1289-303. DOI: 10.1177/1933719116650758.
158. Honcharenko GY, Sitnikova VA, Rosha LG. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause. *Deutscher Wissenschaftsberod. German Science.* 2017;6:34-40.
159. Honcharenko GY. The role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of concomitant endometrial pathology in postmenopause. *Reports of morphology.* 2019;1(25):45-54.
160. Jarrell J, Brant R, Leung W, Taenzer P. Women's pain experience predicts future surgery for pain associated with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:988-91.

161. Jaslow CR. Uterine Factors. *Obstet Gynecol Clinics* 2014;41(1):57–86
162. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. For the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24. DOI: 10.1093/humrep/dew293
163. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* Philadelphia: Saunders; 2014. 1408 p.
164. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):917–32. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8.
165. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. Emerging therapy for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015 Sep; 20 (3): 449-61. DOI: 10.1517/14728214.2015.1051966.
166. Morassutto C, Monasta L, Ricci G. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy. A Data Linkage Study. *PLoS One.* 2016 Apr 21. DOI: 10.1371/journal.pone.0154227.eCollection 2016
167. Muzii L, Tucci CD, Feliciano MD, Galati G, Verrelli L, Donato VD, et al. "Management of Endometriomas." *Seminars in Reproductive Medicine.* 2017;35-1: 25–30.
168. Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, et al. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):113-8.
169. Prescott J, Farland LV, Tobias DK. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016 Jul; 31(7):1475–82. DOI: 10.1093/humrep/dew085.
170. Rizner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;307(1-2): 8-18. DOI: 10.1016/j.mce.2009.03.022

171. Rižner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front. Pharmacol.* 2016;7:30. DOI: 10.3389/fphar.2016.00030.
172. Suresh PS, Venkatesh T, Rajan T. Molecular Pathology and Therapy of Endometriosis. *Andrology & Gynecology: Current Research.* 2013; 3(1):3–10.
173. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(9):924–31. DOI: 10.1055/s-0033-1350840.
174. Taylor NR, Hummelshoj L, Stratton P, Vercellini P. Pain and endometriosis: Etiology, impact, and therapeutics. *Middle East Fertility Society Journal.* 2012; 17 (4): 221-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.09.002>.
175. Tetikkurt S, Çelik E, Taş H, Cay T, Işık S, Usta AT. Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens. *Mol Clin Oncol.* 2018;9(2):231-37. DOI: 10.3892/mco.2018.1660.
176. Tingthanatikul Y, Lertvikool S, Rodratn N, Waiyaput W, Dittharot K, Sroyraya M, et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril.* 2018;11(4):279–286. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5137.
177. Tissue Microarrays [Electronic resource]. – Access mode : http://www.eplantscience.com/index/cell_biology_methods/tissue_microarrays.php.
178. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 Sep; 22 (9): 1053-9. DOI: 10.1177/1933719115592713.
179. Tze-Sing H, Yi-Jen C, Teh-Ying C, Chih-Yao C, Hsin-Yang L, Ben-Shian H, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2014; 18(7):1358-71. DOI: 10.1111/jcmm.12300.

180. Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:170–4.
181. Yang B, Wang L, Wan X, Li Y, Yu X, Qin Y, et al. Elevated plasma levels of lysophosphatidic acid and aberrant expression of lysophosphatidic acid receptors in adenomyosis. *BMC Womens Health*. 2017;17: 118. DOI: 10.1186/s12905-017-0474z
182. Vercellini P, Giudice LC, Evers JLH, Abrao MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Hum. Reprod*. 2015; 30 (9): 1996-2004.
183. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed. Res. Int*. 2017:5926470. DOI: 10.1155/2017/5926470.
184. Zhu B, Chen Yu, Shen X, Liu X, Guo S-W. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14: 66. DOI: 10.1186/s12958-016-0198-1.
185. http://economic-definition.com/Exchange_Terminology/Koefficient_korrelyacii_Correlation_coefficient__eto.html

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічний аналіз геніального ендометріозу. *Досягнення біології та медицини*. 2016;1(27):57-60.
2. Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2019;1(23): 148-52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26.

3. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнок у постменопаузі. Патологія. 2016;3(38):73-8. (Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).
4. Honcharenko GY, Sitnikova VA, Rosha LG. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science. 2017;6:34-40. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці даних архівного матеріалу та узагальненні отриманих даних).
5. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еутопічного і ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. Досягнення біології та медицини. 2017;1(29):49-53. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, обробці даних архівного матеріалу та узагальненні отриманих даних).
6. Ситнікова ВО, Роша ЛГ, Гончаренко ГЮ. Клініко-морфологічні особливості перебігу внутрішнього ендометріозу у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію у жінок в постменопаузі. Science Review. 2018 Feb;2(9):58-60. (Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних)
7. Гончаренко ГЮ. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію. World science. 2018June;6(34):50-53.

8. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в пост менопаузі. *Art of medicine*. 2018;3(7):123-6. (Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, гістологічному, імуногістохімічному, морфометричному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).
9. Гончаренко ГЮ. Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у пост менопаузі. *Morphologia*. 2018;12(3):51-5.
10. Honcharenko GY. The role of steroid receptors in the pathogenesis of adenomyosis in the presence of concomitant endometrial pathology in postmenopause. *Reports of morphology*. 2019;1(25):45-54.
11. Гончаренко ГЮ, Актуальність проблем ендометріозу й аденоміозу. В: Запорожан ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 150-річчю з дня народження Д. К. Заболотного Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених); 2016 Квіт 21-22; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2016, с. 25.
12. Гончаренко ГЮ, Морфологічні особливості, активність естрогенових рецепторів ендометрія та фокусів аденоміозу в пацієток у постменопаузі. В: Запорожан ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених); 2017 Квіт 27-28; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2017, с. 25.
13. Гончаренко ГЮ, Аденоміоз і патологія ендометрію в постменопаузі. В: Корда ММ, редактор. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2016 Бер 03-04; Тернопіль. Тернопіль: Вектор; 2016, с. 17-8.
14. Гончаренко ГЮ, Клініко-морфологічні особливості поєднання аденоміозу з патологічними процесами ендометрію. В: Мороз ВМ,

- редактор. Матеріали XIII Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2016»; 2016 Квіт 7-8; Вінниця. Вінниця: ВНМУ; 2016, с. 21-2.
15. Гончаренко ГЮ, Імуногістохімічна активність прогестеронових рецепторів еу- та ектопічного ендометрія за наявності аденоміозу в постменопаузі. В: Запорожан ВМ, редактор. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю з дня народження С.І. Корхова Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених); 2018 Квіт 19-20; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 25.
 16. Гончаренко ГЮ, Імуногістохімічні особливості аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі. В: Koenig L, редактор. Матеріали The third international scientific congress of scientists of europe as part of the III International Scientific Forum of Scientists "East - West" (Austria - Russia - Kazakhstan - Canada - Ukraine - Czech Republic); 2019 Jan 11th; Vienna, Austria. Vienna: Premier Publishing; 2019, с.276-8.
 17. Гончаренко ГЮ, Активність стероїдних рецепторів в яєчниках у жінок з аденоміозом і гіперпластичними процесами ендометрію та без у постменопаузі. В: Твердохліб ІВ, редактор. Матеріали II всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2018 Жовт 10-12; Дніпро. Дніпро: Morphologia; 2018, с. 46-7.
 18. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ, Активність естрогенових, прогестеронових і андрогенових рецепторів еу- і ектопічного ендометрію за наявності аденоміозу в постменопаузі. В: Гичка СГ, Михайлюк ІО, редактор. Матеріали X Конгресу патологів України; 2018 Вер 27-28; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Симфонія форте; 2018, с. 165-6. (Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, морфологічному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).

19. Ситнікова ВО, Гончаренко ГЮ, Клініко-морфологічні особливості аденоміозу в постменопаузі. В: Корда ММ, редактор. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2016 Бер 03-04; Тернопіль. Тернопіль: Вектор; 2016, с. 47-8. (Особиста участь дисертанта – в наборі матеріалу, морфологічному дослідженні препаратів, статистичній обробці та узагальненні отриманих даних).

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації викладені й обговорені на науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» на базі ОНМедУ (Одеса, 2016) (усна доповідь, публікація тез), XIII Міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в

науку – 2016» ВНМУ ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2016) (публікація тез), всеукраїнській науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2016) (публікація тез), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016) (публікація тез), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена (Одеса, 2017) (усна доповідь, публікація тез), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні практичні та теоретичні аспекти медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження С.І. Корхова (Одеса, 2018) (публікація тез), всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2018) (публікація тез), X Конгресі патологів України (Івано-Франківськ, Яремче, 2018) (публікація тез, стендова доповідь), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2018) (публікація тез), The Third international scientific congress of scientists of Europe (Відень, Австрія, 2019) (публікація статті).

Додаток В

«Затверджую»
 перший проректор науково-педагогічних робіт
 проф. В.М. Бобирьов
 «_____» _____ 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** особливості генітального ендометріозу у жінок реперодуктивного і постменопаузального віку
2. **Установа розробник:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом, заочний аспірант Гончаренко Г.Ю.
3. **Джерело інформації:** Гончаренко Г.Ю. Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу / Г.Ю. Гончаренко // Досягнення біології та медицини. – 2016. - № 1 (27). – С. 57-60.
4. **Базова установа яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії з секційним курсом ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава
5. **Термін впровадження:** жовтень- листопад 2016 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – в матеріали лекцій і практичних занять для студентів медичного факультету з теми «Хвороби жіночої та чоловічої статеві системи. Хвороби шийки матки. Хвороби матки. Захворювання молочних залоз».
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними у джерелах інформації про впровадження (п.3):** поглиблення знань студентів з питань морфофункціональних особливостей генітального ендометріозу у жінок реперодуктивного і постменопаузального віку.
8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Пропозиція для впровадження обговорена та затверджена на засіданні кафедри № 7 від 29 листопада 2016 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної анатомії
 ВДНЗУ «УМСА»
 д.мед.н., професор

І.І. Старченко

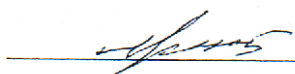
"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної
роботи Тернопільського державного
медичного університету ім.
І.Я.Горбачевського
професор І.М.Кліщ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Рецепторна активність еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію».
2. **Установа, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом; м. Одеса, провул. Валіховський 2, 65082; Гончаренко Г. Ю.
3. **Джерело інформації:** Гончаренко Г. Ю. Імуногістохімічне дослідження рецепторної активності еу- та ектопічного ендометрію при аденоміозі у поєднанні з ендометріюїдною карциномою ендометрію / Г. Ю. Гончаренко // World science. - 2018. - № 6(34). Vol.5 - P. 50-53.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною ТДМУ, 2018 р.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, в лекційному курсі та на практичних заняттях для студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань морфологічної діагностики аденоміозу.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Завідувач кафедри патологічної
анатомії з секційним курсом та
судовою медициною, д.мед.н,
професор

 Я.Я. Боднар

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету імені М.І.
Пирогова,



проф., д.мед.н. О.В. Власенко

"

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

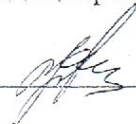
1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі».
2. **Установа, автор:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом; м. Одеса, провул. Валіховський 2, 65082; Ситнікова В. О., Гончаренко Г. Ю.
3. **Джерело інформації:** Ситнікова В.О., Гончаренко Г.Ю. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у патогенезі аденоміозу у поєднанні з гіперплазією ендометрію в постменопаузі / В. О. Ситнікова, Г. Ю. Гончаренко // Art of medicine. – 2018. – № 3(7). - С. 123-126.4.
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра патологічної анатомії, судової медицини і права ВНМУ імені М.І. Пирогова, 2018 р.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, в лекційному курсі та на практичних заняттях для студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань морфологічної діагностики аденоміозу.
7. **Зауваження, пропозиції:** нема.

Підписи сторін:

аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом
ОНМедУ


Г.Ю. Гончаренко

Завідувач кафедри патологічної анатомії, судової медицини і права ВНМУ ім. М.І. Пирогова, д.мед.н, професор


А.О. Гаврилюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
д.біол.н., професор

“ ”



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Рецепторна активність еу- і ектопічного ендометрію до маркерів естрогену і прогестерону за наявності аденоміозу у постменопаузі.
2. **Установа розробника:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом: зав. каф. патологічної анатомії з секційним курсом, д-р мед. наук, професор, Ситнікова В. О.; доцент каф. патологічної анатомії з секційним курсом, канд. мед. наук, Роша Л. Г.; заочний аспірант, Гончаренко Г. Ю..
3. **Джерело інформації:** Honcharenko G.Y., Sitnikova V.A., Rosha L.G. Receptor activity of the eutopic and ectopic endometrium to estrogen and progesterone markers in case of adenomyosis available during postmenopause / G.Y. Honcharenko, V.A.Sitnikova, L.G. Rosha // Deutscher Wissenschaftsherold – German Science. - 2017. - № 6. - С. 34-40.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патоморфології та судової медицини.
5. **Термін впровадження:** вересень — листопад 2018 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять з патоморфології.

Протокол засідання кафедри № 4 від 06.11.2018 р.

В.о. завідувача кафедри патоморфології
та судової медицини ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»
к.мед.н., доцент

І.Д. Ключінський

ЗАТВЕРДЖУЮ



Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«__» _____ 20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі.
2. Ким і коли запропонований: Гончаренко Г.Ю. (Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом; 65082, м. Одеса, провул. Валіховський, 2).
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Гончаренко Г.Ю. Роль естрогенових і прогестеронових рецепторів у жінок з аденоміозом у постменопаузі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;1(23): 148-52. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26.
4. Де і коли впроваджено: кафедра патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, 2019 р.
5. Результати застосування методу за період з 01.04.2019 р.–30.05.2019 р.: Впровадження у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п. 3): Використання результатів роботи в навчальному процесі та науково-дослідній роботі дозволяє поглибити знання студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів і аспірантів щодо вдосконалення морфологічної діагностики аденоміозу.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний(і) за впровадження

в.о. завідувача кафедри
патологічної анатомії ХНМУ

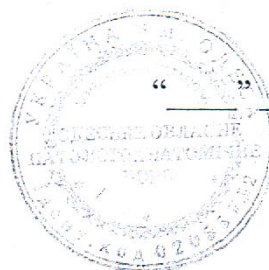
(дата)

проф. І.В. Сорокіна



(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Начальник КУ ООПАБ
 Бурлаченко В.П.
 _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнок у постменопаузі.
2. **Установа розробника:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом: зав. каф. патологічної анатомії з секційним курсом, д-р мед. наук, професор, Ситнікова В. О.; доцент каф. патологічної анатомії з секційним курсом, канд. мед. наук, Роша Л. Г.; заочний аспірант, Гончаренко Г. Ю..
3. **Джерело інформації:** Ситнікова В. О., Роша Л. Г., Гончаренко Г. Ю. Морфологічні особливості та активність естрогенових рецепторів ендометрію та фокусів аденоміозу в пацієнок у постменопаузі / В. О. Ситнікова, Л. Г. Роша, Г. Ю. Гончаренко // Патологія. - 2016. - № 3(38). - С. 73-78.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КУ «Одеське обласне патологоанатомічне бюро».
5. **Термін впровадження:** січень — березень 2018 р.
6. **Форма впровадження:** алгоритм диференціальної діагностики аденоміозу за наявності супутньої патології ендометрію в постменопаузі.

Підписи сторін:

Зав. Суворовським відділенням
 КУ «ООПАБ»

Матюшина Н.М.

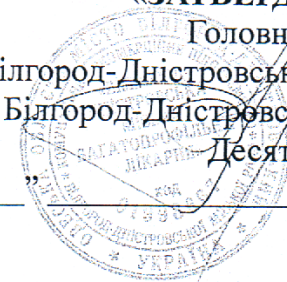
Зав. Північним відділенням
 КУ «ООПАБ»

Крюков О.М.

Аспірант кафедри патологічної
 анатомії з секційним курсом
 ОНМедУ

Гончаренко Г.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КНП «Білгород-Дністровська МБЛ»
 Білгород-Дністровської МР,
 Десятник І.П.
 “ ” 2019 р.

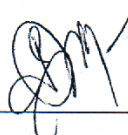


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

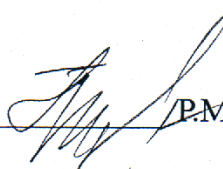
1. **Пропозиції для впровадження:** Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу.
2. **Установа розробника:** Одеський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом: заочний аспірант, Гончаренко Г. Ю.
3. **Джерело інформації:** Гончаренко Г.Ю. Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу / Г.Ю. Гончаренко // Досягнення біології та медицини. - 2016. - № 1(27). - С. 57-60.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «Білгород-Дністровська МБЛ» Білгород-Дністровської МР, акушерсько-гінекологічне відділення.
5. **Термін впровадження:** березень — травень 2018 р.
6. **Форма впровадження:** алгоритм диференціальної діагностики форм генітального ендометріозу.

Підписи сторін:

Аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом
ОНМедУ


Г.Ю. Гончаренко

Завідувач акушерсько-гінекологічним відділенням КНП «БДМБЛ» БДМР


Р.М. Пашеняк