

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БУТАКОВА МАРІАННА АНАТОЛІЇВНА

УДК [618-006.2/.55-055.26]-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ
ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

О22 – Охорона здоров'я

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 _____

М.А.Бутакова

Науковий керівник: Гладчук Ігор Зіновійович, доктор медичних наук, професор

Одеса 2021

АНОТАЦІЯ

Бутакова М. А. Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Основним завданням передопераційної діагностики доброякісних епітеліальних пухлин яєчників є виключення малігнізації, на що при ультразвуковому дослідженні (УЗД) можуть вказувати великі розміри утворення, потовщені перегородки, багатокамерність, інтракістозні та пристінкові вегетації. Про наявність малігнізації при спектральній доплерографії можуть свідчити зони неоваскуляризації з низьким судинним опором та під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) посилення сигналу у вегетаціях при контрастуванні; гетерогенна кістозно-солідна будова з посиленням сигналу; а також збільшені лімфовузли, наявність асцити та ознаки інвазії в суміжні органи. Чутливість МРТ з контрастуванням при діагностиці доброякісних епітеліальних цистаденом становить 80,83 %. Проведення морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин є останнім етапом діагностики перед прийняттям рішення про обсяг операції, чутливість і специфічність якого дорівнює 75,00 %.

Визначено, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів, що проявляється підвищенням в ранню фолікулінову фазу рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в 2,65 раза ($p < 0,01$), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) – в 1,25 раза ($p < 0,01$), естрадіолу (E_2) – в 4,14 раза ($p < 0,01$), прогестерону (П) – в 1,46 раза ($p < 0,01$), тестостерону (Т) – в 2,76 раза ($p < 0,01$). Гормональна дизрегуляція при муцинозних цистаденомах виражена більше, ніж при серозних цистаденомах.

Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі оксидантної дизрегуляції: вірогідного накопичення продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО) (збільшення дієнових кон'югат (ДК) в 1,37 раза, малонового діальдегіду (МДА) – в 1,85 раза, перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) – в 1,50 раза), підвищення активності глутатіонпероксидази (GPO) – в 1,13 раза, глутатіон-S-трансферази (GST) – в 1,22 раза, зниження рівня відновленого глутатіону (GSH) – в 1,25 раза, активності ферментних антиоксидантів, таких як каталаза – в 1,26 раза, супероксиддисмутази (СОД) – в 1,21 раза і глутатіонредуктази (GRD) – в 2,63 раза, і резервів загальної антиокиснювальної активності плазми (ЗАОА) крові в 1,19 раза, рівнів таких неферментних антиоксидантів, як ретинол – в 1,12 раза, α -токоферол – в 1,09 раза, церулоплазмін – в 1,10 раза. Все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, яка проявляється вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси: амінопептидів – в 1,27, пептидів – в 1,33, нуклеотидів – в 1,20 і ароматичних хромофорів – в 1,31 раза.

Виявлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції: вірогідного зниження вмісту сироваткового L-аргініну в 1,18 ($p < 0,01$) і нейтральних метаболітів NO в 1,09 раза ($p < 0,01$), що потребує медикаментозної корекції. Реєструються відмінності інтракістозних концентрацій NO_x, найбільші концентрації якого спостерігаються при муцинозних цистаденомах. Кількість нейтральних метаболітів NO різко збільшується в кістозному вмісті цистаденокарцином.

Встановлено, що експресія Ki-67 в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників свідчить про те, що гіперпроліферативний потенціал серозних цистаденом яєчників вищий, ніж муцинозних цистаденом. Зміни молекулярно-просторової структури глікокон'югатів поверхонь плазмолемі клітин і зростання рухливості мембранних рецепторів лектинів при серозних та муцинозних цистаденомах зумовлюють відсутність контактного гальмування проліферації. Вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках має двоякий характер. Зниження експресії NO та незначна

активність iNOS можуть сприяти утворенню кістозних пухлиноподібних і доброякісних пухлинних утворень в яєчниках. Гіперекспресія NO і підвищена активність iNOS пов'язані з процесами малігнізації кістозних утворень епітеліального походження.

Доведено, що застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку приводить порівняно з жінками з традиційним лікуванням до вірогідного зниження активності показників вільнорадикального окиснення і перекисного гемолізу еритроцитів, підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, зниження ендогенної інтоксикації, внаслідок чого збільшується кількість випадків настання вагітності та пологів при серозних цистаденомах в 1,57 ($p < 0,04$) і 2,00 рази ($p < 0,01$), при муцинозних цистаденомах – в 1,67 ($p < 0,04$) і 2,11 рази ($p < 0,01$).

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що у дисертаційній роботі наведено нове розв'язання актуального завдання сучасної гінекології – підвищення кількості випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Доповнені дані про роль клініко-анамнестичних показників, визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів, спектральної доплерографії, МРТ з контрастуванням і морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин у виключенні малігнізації утворень до оперативного лікування.

Показано, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів.

Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі вірогідного накопичення продуктів ВРО, дизрегуляції системи ферментів глутатіонової системи зі зниженням рівнів GSH; зменшення активності таких ферментних антиоксидантів, як каталаза, СОД, GRD і резервів ЗАОА плазми крові; рівнів у сироватці крові таких неферментних

антиоксидантів, як ретинол, α -токоферол, церулоплазмін. Доведено, що все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації з вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси і може викликати недостатність репродуктивної функції. Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції зі зниженням вмісту сироваткового L-аргініну і нейтральних метаболітів у крові. Показані відмінності інтракістозних концентрацій NO_x при кістозних утвореннях яєчників різного генезу.

На підставі імуногістохімічного вивчення експресії Ki-67, рецепторів лектинів, експресії NO та активності iNOS визначені особливості процесів гіперпроліферації в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників.

Вперше оцінена ефективність застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку.

Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів запропоновано систему комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку. Розроблений спосіб лікування впроваджено в роботу жіночих консультацій, гінекологічних відділень міст Кропивницького, Маріуполя, Одеси та Одеської області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Ключові слова: доброякісні епітеліальні пухлини яєчників, серозна цистаденома, муциозна цистаденома, органозберігальне лікування, дизрегуляція, саногенез, вільнорадикальне окиснення, церулоплазмін, глутатіон, антиоксидантна система, оксид азоту, нітрозативний стрес, проліферація, лектини, післяопераційна корекція дизрегуляторних процесів, репродуктивні результати.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Дубініна В.Г. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «Юстон»», 2016. – Т. 38, №2. – С.166-172. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

2. Лысенко М.А. Окислительная дизрегуляция у женщин репродуктивного возраста с эпителиальными цистаденомами яичников [Электронный ресурс] / М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24261>. Заголовок с экрана. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

3. Носенко О.М. Состав рецепторов лектинів в серозних та муцинозних цистаденомах яєчників / О.М. Носенко, В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 16-18. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

4. Лисенко М.А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження / М. А. Лисенко // Репродуктивная ендокринология. – 2016. – Т. 31, №5. – С. 2-7.

5. Лисенко М.А. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників / М. А. Лисенко, В. Г. Дубініна // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 121-123. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

6. Дубініна В.Г. Магнітно-резонансна терапія в диференційній діагностиці кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріюїдного походження у

жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2016. – № 6. – С. 84-88. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

7. Lysenko M.A. Nitrosative status in benign epithelial cystic ovarian tumors of nonendometrioid origin / M. A. Lysenko, V. G. Dubinina, O. M. Nosenko // Reproductive Endocrinology. – 2016. – Vol. 27, № 1. – С. 56-60. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Дубініна В.Г. Деякі показники гуморального захисту у жінок репродуктивного віку при епітеліальних кістомах яєчників / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Імунологія та алергологія: наука і практика. Мат-ли Наук.-практ. конф. «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). – 2015. – № 1 (Додаток). – С. 7-9. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

9. Дубініна В.Г. Проблеми рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, К.М. Візір, М.А. Лисенко // Мат-ли міжнар. наук.-практ. конф-ції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» м. Одеса, 6-7 лютого 2015 року. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 42-45. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

10. Лисенко М.А. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієнток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників / М.А. Лисенко // Мат-ли VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного Форуму (ПСЄМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ). – Одеса: Видавництво Бартенєва, 2015. – С. 62.

ANNOTATION

Butakova M.A. Optimization of complex treatment of reproductive age women with benign epithelial ovarian tumors of non-endometrial origin. – Qualifying scientific work written as a manuscript. Thesis for the scientific degree of candidate of medical sciences by specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – The Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The main task of preoperative diagnosis of benign ovarian epithelial tumors is the exclusion of malignancy, which ultrasound (US) may indicate the large size of the formation, thickened septa, multichambered, intracystic and parietal vegetations. The presence of malignancy in spectral Doppler can be evidenced by neovascularization zones with low vascular resistance and during magnetic resonance imaging (MRI) signal amplification in vegetations during contrast; heterogeneous cystic-solid structure with signal amplification; as well as enlarged lymph nodes, the presence of ascites and signs of invasion into adjacent organs. The sensitivity of MRI with contrast in the diagnosis of benign epithelial cystadenoma is 80.83%. Conducting a morphological rapid study of sections of frozen tumor biopsies is the last stage of diagnosis before deciding on the scope of the operation, the sensitivity and specificity of which is 75.00%.

It was determined that in benign epithelial tumors of the ovaries of non-endometrioid origin there is hormonal dysregulation at the level of both gonadotropic and steroid hormones, which is manifested by an increase in the early folliculin phase levels of luteinizing hormone (LH) <0.55 times hormone (FSH) - 1.25 times ($p < 0.01$), estradiol (E2) - 4.14 times ($p < 0.01$), progesterone (P) - 1.46 times ($p < 0, 01$), testosterone (T) - 2.76 times ($p < 0.01$). Hormonal dysregulation in mucinous cystadenomas is more pronounced than in serous cystadenomas.

It is established that benign epithelial cystadenomas of non-endometrioid origin develop against the background of oxidative dysregulation: probable accumulation of products of free radical oxidation (FRO) (increase in diene conjugates (DC) by 1.37 times, malonic dialdehyde (MDA) - 1.8 times), hemolysis of erythrocytes (HE) - 1.50

times), increased activity of glutathione peroxidase (GPO) - 1.13 times, glutathione-S-transferase (GST) - 1.22 times, decreased levels of reduced glutathione (GSH) - in 1.25 times, the activity of enzymatic antioxidants, such as catalase - 1.26 times, superoxide dismutase (SOD) - 1.21 times and glutathione reductase (GRD) - 2.63 times, and reserves of total antioxidant activity of plasma (TAAP) blood 1.19 times, levels of non-enzymatic antioxidants such as retinol - 1.12 times, α -tocopherol - 1.09 times, ceruloplasmin - 1.10 times. All this leads to the development of endogenous intoxication, which is manifested by a probable increase in blood concentrations of molecules of average weight: aminopeptides - 1.27, peptides - 1.33, nucleotides - 1.20 and aromatic chromophores - 1.31 times.

It was found that benign epithelial cystadenomas occur against the background of nitrosative dysregulation: a probable decrease in serum L-arginine by 1.18 ($p < 0.01$) and neutral NO metabolites by 1.09 times ($p < 0.01$), which requires medication correction. Differences in intracystic NO_x concentrations are registered, the highest concentrations of which are observed in mucinous cystadenomas. The number of neutral metabolites of NO increases sharply in the cystic content of cystadenocarcinoma.

It is established that the expression of Ki-67 in epithelial benign ovarian tumors indicates that the hyperproliferative potential of serous ovarian cystadenoma is higher than mucinous cystadenoma. Changes in the molecular-spatial structure of glycoconjugates of cell plasmolemma surfaces and increased mobility of membrane receptors of lectins in serous and mucinous cystadenomas cause the absence of contact inhibition of proliferation. The effect of NO and iNOS on the processes of hyperproliferation in the ovaries is twofold. Decreased NO expression and low iNOS activity may contribute to the formation of cystic tumors and benign tumors in the ovaries. NO overexpression and increased iNOS activity are associated with malignancies of cystic formations of epithelial origin.

It is proved that the application of the developed method of complex treatment of benign ovarian epithelial tumors in women of reproductive age leads compared to women with traditional treatment to a probable decrease in the activity of free radical oxidation and peroxide hemolysis of erythrocytes, increased activity of enzymatic and

non-enzymatic antioxidants, reduction of endogenous intoxication, resulting in an increase in the number of cases of pregnancy and childbirth in serous cystadenomas in 1.57 ($p<0.04$) and 2.00 times ($p<0.01$), in mucinous cystadenomas - in 1.67 ($p<0.04$) and 2.11 times ($p<0.01$).

The scientific novelty of the obtained results is that the dissertation presents a new solution to the urgent problem of modern gynecology - increasing the number of cases of pregnancy and delivery in women with benign epithelial ovarian tumors of non-endometrioid origin.

Data on the role of clinical and anamnestic parameters, determination of tumor-associated tumor markers, spectral Doppler, contrast-enhanced MRI and morphological rapid examination of sections of frozen tumor biopsies in the exclusion of malignancy before surgery.

It is shown that in benign epithelial tumors of the ovaries of non-endometrioid origin, hormonal dysregulation is observed at the level of both gonadotropic and steroid hormones.

It is established that benign epithelial cystadenomas of non-endometrioid origin develop against the background of probable accumulation of FRO products, dysregulation of the enzyme system of the glutathione system with a decrease in GSH levels; reducing the activity of enzymatic antioxidants such as catalase, SOD, GRD and reserves of TAAP blood plasma; serum levels of non-enzymatic antioxidants such as retinol, α -tocopherol, ceruloplasmin. It is proved that all this leads to the development of endogenous intoxication with a probable increase in blood concentrations of medium weight molecules and can cause insufficiency of reproductive function. It is established that benign epithelial cystadenomas occur on the background of nitrosative dysregulation with a decrease in serum L-arginine and neutral metabolites in the blood. Differences in intracystic concentrations of NOx in cystic formations of ovaries of different genesis are shown.

Based on immunohistochemical study of Ki-67 expression, lectin receptors, NO expression and iNOS activity, the features of hyperproliferation processes in epithelial benign ovarian tumors were determined.

For the first time, the effectiveness of the developed method of complex treatment of benign epithelial ovarian tumors in women of reproductive age was evaluated.

For the practical work of obstetricians and gynecologists, a system of complex treatment of benign epithelial tumors of the ovaries of non-endometrioid origin in women of reproductive age is proposed. The developed method of treatment is implemented in the work of women's clinics, gynecological departments of Kropyvnytskyi, Mariupol, Odessa and Odessa region.

Theoretical provisions and practical recommendations of the dissertation were introduced into the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University in the training of students, interns and cadets.

Key words: benign ovarian epithelial tumors, serous cystadenoma, mucinous cystadenoma, organ-sparing treatment, dysregulation, sanogenesis, free radical oxidation, ceruloplasmin, glutathione, antioxidant system, nitric oxide, nitrosative stress, proliferation, lectins, postoperative correction of dysregulatory processes, reproductive results.

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1 ДОБРОЯКІСНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ : ЧАСТОТА, ГІСТОГЕНЕЗ, СТАН ОСНОВНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ, ДІАГНОСТИКА, ВІДНОВЛЕННЯ САНОГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
1.1. Термінологія, класифікація, частота.	23
1.2. Гістогенез серозних та муцинозних доброякісних пухлин яєчників.	25
1.3. Місце вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту та нітрозативної дизрегуляції у розвитку пухлин яєчників . . .	29
1.4. Імуногормональна дизрегуляція при доброякісних пухлинах яєчників.	36
1.5. Діагностика доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження	41
1.6. Відновлення процесів саногенезу у хворих на доброякісні епітеліальні пухлини яєчників	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Бази, методологія та матеріал дослідження.	51
2.2. Методи дослідження	54
2.3. Характеристика досліджуваних груп хворих	63
2.4. Методи відновлення саногенезу у обстежених пацієнток	74

РОЗДІЛ 3 ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ	75
3.1. Онкомаркери в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників	75
3.2. Ультразвукове дослідження в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників	76
3.3. Магнітно-резонансна томографія в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників	80
3.4. Інтраопераційне морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів утворень як останній етап діагностики перед прийняттям рішення за оперативний об'єм	83
РОЗДІЛ 4 СТАН ОСНОВНИХ СИСТЕМ САНОГЕНЕЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ ЦИСТАДЕНОМАМИ ЯЄЧНИКІВ	85
4.1. Гормональна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників	85
4.2. Оксидантна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників	87
4.3. Нітрозативна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників	94
4.4. Вираженість ендогенної інтоксикації у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників	97
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ	101
5.1. Проліферація в серозних та муцинозних цистаденомах	101
5.2. Вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках	108

РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ ВІДНОВЛЕННЯ САНОГЕНЕЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ.....	111
6.1. Стан показників гормонального гомеостазу в динаміці лікування в залежності від методики післяопераційної реабілітації	111
6.2. Динаміка показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, нітрозативного гомеостазу і ендогенної інтоксикації у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методики реабілітації	113
6.3. Відновлення репродуктивної функції у прооперованих жінок в залежності від методики реабілітації	119
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	121
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146
ДОДАТКИ.....	164

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АС	–	андростендіон
АФК	–	активні форми кисню
ВРО	–	вільнорадикальне окислення
ГТ-РГ	–	гонадотропін-релізінг-гормон
ДК	–	дієнові кон'югати ненасичених жирних кислот
E ₂	–	естрадіол
ЗАОА	–	загальна антиоксидантна активність
ЗЗ	–	зважене зображення
ІГХ	–	імуногістохімія
ІП	–	індекс пульсативності
ІР	–	індекс резистентності
КОК	–	комбіновані оральні контрацептиви
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МДА	–	малоновий діальдегід
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МСМ	–	молекули середньої маси
МЦ	–	менструальний цикл
П	–	прогестерон
ПГЕ	–	перекісний гемоліз еритроцитів
ПРЛ	–	пролактин
СЕА	–	карциноембріональний антиген
СОД	–	супероксиддисмутаза
Т	–	тестостерон
ТAmax	–	середня максимальна швидкість кровоплину
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ER	–	естрогеновий рецептор

GPO	–	глутатіонпероксидаза
GRD	–	глутатіонредуктаза
GSH	–	відновлений глутатіон
GST	–	глутатіон-S-трансфераза
HPA	–	лектин виноградного слимака
iNOS	–	індуцибельна синтаза окису азоту
LAL	–	лектин кори золотого дощу
LCA	–	лектин із насіння сочевиці
NF- κ B	–	ядерний фактор- κ B
NO	–	оксид азоту
NOS	–	синтаза оксиду азоту
PNA	–	лектин із насіння арахісу
PR	–	рецептор прогестерону
SBA	–	лектин із насіння сої
SNA	–	лектин кори бузини чорної
VAL	–	лектин омели
Vd	–	середня діастолічна швидкість кровоплину
Vmax	–	максимальна швидкість кровоплину
Vmin	–	мінімальна швидкість кровоплину
WGA	–	лектин зав'язків пшениці

ВСТУП

Актуальність. Утворення яєчників є патологією, що часто зустрічається і становить 19–25 % усіх пухлин жіночих статевих органів [1]. Вони можуть бути виявлені або ідентифіковані як у симптомних, так і безсимптомних пацієнток. Більшість утворень яєчників є доброякісними [1, 2]. Епітеліальні пухлини яєчників (70–80 %) становлять 73–90 % усіх пухлин яєчників [3, 4] і представлені гетерогенною групою новоутворень, які розрізняються за епідеміологією, генетичними факторами ризику, передраковим станом і клінічною поведінкою [5–7]. Серед них найчастіше трапляються епітеліальні пухлини у вигляді серозних, муцинозних та ендометріюїдних цистаденом [6, 7]

Важливим питанням для розгляду менеджменту оваріальних утворень є те, що більшість з них – доброякісні, і лише невелика частина є пограничними або злоякісними. Передопераційне встановлення гістоструктури утворень яєчників є діагностичним викликом; воно має велике значення для того, щоб спланувати адекватні лікувальні процедури і надати можливість впливати на менеджмент пацієнтки. Рання диференційна діагностика передбачуваної гістоструктури кістозних доброякісних і злоякісних пухлин яєчників важка, тому що досі не існує специфічних діагностичних тестів, які дозволяють ідентифікувати малігнізовані утворення [8,9]. Основними причинами діагностичних помилок є тривале спостереження за хворими з невеликими кістозними утвореннями яєчників, безуспішне протизапальне лікування при збільшенні придатків матки. Частота передопераційних помилок для всіх утворень яєчників становить 1,2 %, з них: для злоякісних – від 25 до 51 %, для доброякісних – від 3 до 31,3 %; для кіст – від 30,9 до 45,6 % [8,9]. Тому потрібне подальше удосконалення діагностики доброякісних утворень яєчників з використанням сучасних технологій.

Збереження яєчника у пацієнток репродуктивного віку з епітеліальними пухлинами є не тільки запорукою повноцінної якості життя, але й успішної реалізації генеративної функції. Епітеліальні пухлини розвиваються на тлі гормональної, оксидантної та нітрозативної дизрегуляції та дисфункції відновлення ДНК [1, 10-14]. Однак ці питання при доброякісних цистаденомах є

мало вивченими. У той же час дизрегуляція основних систем саногенезу, навіть після видалення утворень, може порушувати процеси фертилізації і призводити до ненастання або невиношування вагітності.

Незважаючи на досить докладну вивченість новоутворень яєчників, чинники походження доброякісних пухлин яєчників залишаються мало вивченими. Одним з найбільш важливих напрямів біомедичних досліджень у цій галузі є з'ясування молекулярних механізмів, що регулюють проліферацію й апоптоз клітин, тому що порушення цих процесів веде до посилення швидкості клітинного росту і зниження диференціювання, характерного для пухлинних клітин.

Необхідна розробка патогенетично обґрунтованої схеми комплексного лікування у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників, спрямована на відновлення репродуктивної функції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету та є фрагментом теми «Оптимізація діагностичних та лікувальних заходів при захворюваннях репродуктивної системи жінки з урахуванням патогенетичних молекулярно-генетичних механізмів»

(№ держреєстрації 0107U011173). Автор була співвиконавцем теми.

Мета дослідження. Підвищити кількість випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження шляхом розробки та впровадження методики патогенетично обґрунтованого комплексного лікування на підставі вивчення особливостей основних систем саногенезу при цій патології.

Завдання дослідження:

1. Визначити значущість сучасних методів передопераційної діагностики доброякісних епітеліальних утворень яєчників.
2. Оцінити стан гормонального гомеостазу при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

3. Виявити особливості вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, вираженості ендогенної інтоксикації при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

4. Вивчити нітрозативний статус при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників.

5. Дослідити імуногістохімічні особливості процесів проліферації в яєчниках з доброякісними епітеліальними пухлинами.

6. Розробити та оцінити методику комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Об'єкт дослідження – доброякісні епітеліальні пухлини яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження – клінічний, гормональний, нітрозативний та оксидантний статус, соно- та магнітно-резонансна структура яєчників, імуногістохімічні особливості яєчників, результати лікування пацієнок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Методи дослідження – клініко-анамнестичні, інструментальні (ультразвукове дослідження, доплерографія, магнітно-резонансна томографія, лапароскопія), імуноферментні, імунохімічні з електрохемілюмінесцентною детекцією, фотометричні, морфологічні, лектиногістохімічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі наведено нове розв'язання актуального завдання сучасної гінекології – підвищення кількості випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Доповнені дані про роль клініко-анамнестичних показників, визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів, спектральної доплерографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ) з контрастуванням і морфологічного експрес-

дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин у виключенні малігнізації утворень до оперативного лікування.

Показано, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів.

Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі вірогідного накопичення продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), дизрегуляції системи ферментів глутатіонової системи зі зниженням рівнів відновленого глутатіону (GSH); зменшення активності таких ферментних антиоксидантів, як каталаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатіонредуктаза (GRD) і резервів загальної антиокиснювальної активності (ЗАОА) плазми крові; рівнів у сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол, α -токоферол, церулоплазмін. Доведено, що все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації з вірогідним збільшенням в крові концентрацій молекул середньої маси і може викликати недостатність репродуктивної функції. Встановлено, що доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції зі зниженням вмісту сироваткового L-аргініну і нейтральних метаболітів у крові. Показані відмінності інтракістозних концентрацій NOx при кістозних утвореннях яєчників різного генезу.

На підставі імуногістохімічного вивчення експресії Ki-67, рецепторів лектинів, експресії NO та активності iNOS визначені особливості процесів гіперпроліферації в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників.

Вперше оцінена ефективність застосування розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку.

Практичне значення одержаних результатів. Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів запропоновано систему комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження у жінок репродуктивного віку. Розроблений спосіб лікування впроваджено в роботу

жіночих консультацій, гінекологічних відділень міст Кропивницького, Маріуполя, Одеси та Одеської області.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при підготовці студентів, лікарів-інтернів та лікарів-курсантів.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено аналіз літератури, обстеження, лікування та реабілітацію хворих, взяття біологічного матеріалу для морфологічних досліджень. Дисертанткою самостійно проводилося накопичення, вкопювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнток. Запропонована та впроваджена методика комплексного лікування при доброякісних епітеліальних пухлинах неендометріюїдного походження, оцінена її ефективність. Самостійно проведена статистична обробка отриманих результатів дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були оприлюднені на Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015); Науково-практичній конференції «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету» (Київ, 2015); VI Конгресі Південно-Східно Європейського медичного форуму та XIV з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Одеса, 2015); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); засіданні кафедри акушерства та гінекології та Університетської проблемної комісії «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету (Одеса, 2021).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 10 робіт, з яких: 6 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України, 1 стаття в іноземному виданні, 3 тези.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 172 сторінках, обсяг основного тексту – 129 сторінок. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 161 джерел, у тому числі 55 кирилицею та 106 латиницею, додатків. Робота містить 38 таблиць, 34 рисунки.

РОЗДІЛ 1

ДОБРОЯКІСНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНІ ПУХЛИНИ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ : ЧАСТОТА, ГІСТОГЕНЕЗ, СТАН ОСНОВНИХ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ, ДІАГНОСТИКА, ВІДНОВЛЕННЯ САНОГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Термінологія, класифікація, частота

Серед новоутворень, що розвиваються у жінок, пухлини яєчників займають одне з провідних місць. Відомі численні типи доброякісних, пограничних та злоякісних їх типів. Понад 80% усіх оваріальних неоплазм мають доброякісну природу і зустрічаються в основному у жінок у віковому періоді 20-45 років [1, 15, 16]. Злоякісні оваріальні неоплазми виявляють частіше у 40-65-річних [17]. Якщо не враховувати новоутворення молочних залоз, то з онкологічних злоякісних захворювань жіночого статевого тракту оваріальні пухлини поступаються за частотою лише карциномі ектоцервікса і ендометрія [18]. На жаль, у більшості хворих злоякісні пухлини яєчників важко або неможливо розпізнати на ранніх стадіях розвитку. Тому на їх частку припадає приблизно 50% смертності від пухлин жіночих статевих органів.

Відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999) до доброякісних поверхневих епітеліально-стромальних утворень яєчників відносяться такі істинні пухлини [19], як: 1.1.1. а) *серозні* (цистаденома, поверхнева папілома, аденофіброма); 1.2.1. *муцинозні ендоцєвікальноподібного та кишкового типу* (цистаденома, аденофіброма); 1.3.1. *ендометріюїдні* (з та без лускатої диференціації (цистаденома, аденофіброма); 1.4.1. *чисті клітинні пухлини* (цистаденома, аденофіброма); 1.5.1. *перехідні клітинні пухлини – пухлини Бреннера* (доброякісні); 1.6. *лускаті клітинні пухлини*; 1.8. *змішані епітеліальні пухлини* (доброякісні).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду доброякісні пухлини яєчників кодують під шифром D 27.

У своїй роботі ми будемо розглядати такі доброякісні епітеліальні пухлини яєчників, як серозні та муцинозні.

Серозна цистаденоми яєчника – це новоутворення, внутрішня поверхня котрого вистелена війчастим епітелієм, здатним до проліферації, під яким розташована сполучнотканинна строма. Макроскопічно у більшості випадків поверхня пухлини гладка, утворення розташовується збоку від матки або в задньому склепінні. Найчастіше пухлина одностороння, однокамерна, овоїдної форми, тугоеластичної консистенції. Зазвичай вміст пухлини представлено прозорою серозною рідиною солом'яного кольору. Мікроскопічно визначається добре диференційований епітелій трубного типу, який може ставати індиферентним або сплосченим кубічним в розтягнутих вмістом або тривало персистуючих утвореннях. Папілярні серозні цистаденоми – пухлини, для яких характерні сосочкові розростання на внутрішній або зовнішній поверхні яєчника. Залежно від локалізації сосочків виділяють: інвертуючу форму (сосочки розташовані на внутрішній поверхні капсули); евертуючу форму (сосочки розташовані на зовнішній поверхні капсули); змішану форму (сосочки розташовані на зовнішній і на внутрішній поверхні капсули). Вистилає сосочки високий або плоский епітелій. Строма їх може бути пухкою або щільною. Розростання можуть заповнювати більшу частину цистаденоми і нагадувати «кольорову капусту», викликаючи підозру на злоякісний ріст [1, 15, 20].

Внутрішня поверхня муцинозних цистаденом вистелена високим призматичним епітелієм зі світлою цитоплазмою ендоцервікальноподібного або кишкового типу, а підлегла строма утворена фіброзною тканиною різної клітинної щільності. Муцинозні цистаденоми майже завжди багатокамерні. Камери наповнені слизовим або желеподібним вмістом, жовтуватого, рідше бурого кольору. Розміри муцинозної цистаденоми зазвичай значні, зустрічаються й гігантські, діаметром 30-50 см. Зовнішня і внутрішня поверхні стінок частіше гладкі, але можуть зустрічатися папілярні сосочки [1, 15, 21, 22].

Серозні цистаденоми зустрічаються в репродуктивному віці в 11-15% випадків серед усіх пухлин яєчників [1, 23], муцинозні – у 6,6-14,7% [7].

Гладкостінні серозні цистаденоми виявляються у 11-15 % випадків серед всіх пухлин яєчників і у 45 % – серед доброякісних, папілярні відповідно – у 7,8 % і у 34,8 % [1]. Вказується, що муцинозні цистаденоми складають 15-20% від усіх епітеліальних пухлин яєчників [21, 22]. В структурі оперативних втручань на яєчниках в гінекологічних стаціонарах операції з приводу доброякісних пухлин яєчників виконуються у 29,8% випадків, серед яких в 44,1% жінок – з приводу серозних цистаденом і в 12,9% – з приводу муцинозних [1].

Таким чином, такі епітеліальні неендометріюїдні доброякісні пухлини яєчників, як серозні і муцинозні, є найбільш поширеними в загальній оперативній гінекологічній практиці і саме з приводу них найчастіше виконуються оперативні втручання на яєчниках в гінекологічних стаціонарах загального профілю.

1.2. Гістогенез серозних та муцинозних доброякісних пухлин яєчників

Гістогенез істинних доброякісних пухлин яєчників, не дивлячись на багатолітню історію вивчення, продовжує залишатися мало з'ясованим [1, 3]. Прогрес в розумінні біології епітеліальних пухлин яєчників ускладнюється тим фактом, що їх точна тканина походження до цих пір неясна.

Тривалий час існувала гіпотеза, що ці пухлини виникають з мезотеліального шару клітин, що вистилає поверхню яєчників (оваріальний ціломічний епітелій).

Нормальний поверхневий епітелій яєчників є простим моношаром від плоскоклітинного до кубічного епітелію, який не експресує специфічні маркери диференціювання тканин. Він має тільки рудиментарні щільні з'єднання і клітинно-клітинна адгезія регулюється, головним чином, за допомогою демосом. Таким чином, він прикріплений до базальної пластинки, яка лежить нижче, досить вільно. У порівнянні з іншими слизовими поверхневий оваріальний епітелій експресує дуже низькі рівні E кадгерінів, не секретує СА125, який в достатку експресується в навколишньому екстраоваріальному мезотелії, епітеліальному шарі, який покриває черевну порожнину і статеві органи [24]. Для порівняння, епітелій фаллопієвих труб являє собою моношар повністю диференційованих

стовпчастих, секреторних і війкових епітеліальних клітин, які з'єднані між собою повними поясами адгезії, зонами прилипання і експресують високі рівні E-кадгеринів. Таким чином, модель, за допомогою якого виникає рак яєчників з поверхневого оваріального епітелію передбачає наявність механізмів трансформації, які викликають перехід від простого кубічного епітелію в складніший, щільно організований і більш диференційований епітелій з великою кількістю функцій слизової оболонки маткової труби, що суперечить прийнятій парадигмі злоякісної трансформації.

В той же час епітеліальні новоутворення дивно схожі на епітеліальні клітини з екстраоваріальних сайтів в жіночих статевих шляхах. З найбільш поширених підтипів цих пухлин, називають серозні, ендометріюїдні і муцинозні, морфологічно ідентичні карциномі фаллопієвих труб, ендометріюїдній і ендоцервікальній карциномі відповідно. Жодна з нормальних складових яєчників не вистелена епітеліальними клітинами. Епітеліальні пухлини виникають в кістозних структурах, яких не має в нормальних яєчниках. Таким чином, на цей час поняття того, що оваріальні епітеліальні пухлини виникають з поверхневого оваріального епітелію більше не дійсні [24 - 26].

Взагалі, різні тканини нагадують оваріальні епітеліальні пухлини, в тому числі лінії маткових труб, ендометрія і ендоцервікса, що мають загальне ембріональне походження, не споріднене з яєчником. Вони розвиваються з ембріональних структур, так званих Мюллерових (парамезонефральних) каналів, які в першу чергу розвиваються як парамедіальні мезонефральні протоки на ранніх стадіях розвитку плоду.

Уявлення про те, що оваріальні епітеліальні пухлини нагадують пухлини, отримані з Мюллерова тракту, підтримується також молекулярно-біологічними дослідженнями, а не просто морфологічними аргументами. Вивчений стан експресії генів, що беруть участь в сегментації тіла і формоутворенні в різних компонентах жіночого репродуктивного тракту [27]. Експресія окремих членів цього сімейства генів, так званих гомеобоксних генів, вельми специфічна для різних сегментів тіла, включаючи сегменти репродуктивного тракту. Виявлено,

що серозна, ендометріоїдна і муциозна аденокарциноми мають такий же набір гомеобоксних генів, як і епітеліальні клітини від нормальних фаллопієвих труб, ендометрія і ендocerвіксу. Ці результати вельми підтримують ідею про те, що ці різні підтипи пухлин яєчників беруть початок з Мюллєрова епітелію на противагу метapлазованому целомічному епітелію [26].

Непарний аналіз мікрочипів показав наявність відмінної експресії 5 944 генів при доброякісних і злoякісних серозних пухлинах яєчників, з яких 2 984 активізуються і 2 960 пригнічуються серед злoякісних пухлин [5]. Серозні цистаденоми вірогідно скорельовані з модулем сигналізації ESR1/ER. Серозні злoякісні пухлини демонструють значно вищий бал, ніж доброякісні і пограничні пухлини, для AURKA / проліферації, STAT1 / імунної відповіді, CASP3 / апоптозу, VEGF / ангиогенезу і модулі сигналізації ErbB2 / HER2. При серозних пухлинах виявлені KRAS, BRAF і PTEN мутації.

Певні генетичні мутації були ідентифіковані й в муциозних пухлинах. KRAS мутації відбуваються в сім'ї PAK G білків, які сигналізують поділ клітин; такі мутації стимулюють ріст клітин і значно збільшені в муциозних пухлинах яєчників, в тому числі, у муциозних цистаденомах, пограничних муциозних пухлинах та інвазивних муциозних аденокарциномах [22]. BRCA1 і BRCA2 мутації, генетичні зміни в специфічних генах-супресорах пухлин, які відбуваються в багатьох спадкових і деяких спорадичних випадках раку молочної залози і раку яєчників, не присутні в більшості випадків муциозних цистаденокарцином. Серед пацієток з відомими BRCA-мутаціями, тільки 2% мають муциозну гістологію утворень. Мутації в гені пухлинного супресора p53 рідше зустрічаються при муциозних пухлинах яєчників, ніж при серозному раку яєчників – 16% проти 60%.

При імуногістохімічному (ІГХ) дослідженні встановлено, що муциозні пухлини частіше, ніж серозні, експресують E-кадгеріни (62% проти 4%, $p < 0,001$) і менш ймовірно імунопозитивні для N-кадгерінов (8% проти 68%, $p < 0,001$) [28]. Інші відмінності були ідентифіковані щодо матриксних металопротеїназ, P53, CA125 і WT-1 [29-31]. Разом такі молекулярні сигнатури дозволяють припустити,

що муцинозні пухлини мають окремий патогенез і відрізняються від інших гістологічних підтипів утворень яєчників.

У будь якого пухлинного процесі важливу роль відіграють процеси проліферації та апоптозу. Ki-67 є ядерним білком, який часто використовується в якості надійного маркера для визначення частки зростання в пухлинах, так як він експресується в усіх активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2 і мітозах), але відсутній в клітинах, які покояться (G0). Деякі дослідження продемонстрували надлишкову експресію Ki-67 при цистаденокарциномах яєчників, що асоціюється з поганим прогнозом [32], дані щодо продукції Ki-67 при доброякісних епітеліальних пухлинах поодинокі.

Апоптоз може бути ініційований внутрішньоклітинними сигналами смерті, які збільшуються підйомом рівня p53, а також шляхом позаклітинних сигналів, опосередкованих Вах/Vcl-2-комплексом. Хоча експресія білків, пов'язаних з апоптозом, повідомлена при оваріальному епітеліальному раці, в роботі [33] була показана відсутність імунозabarвлення p53 при доброякісних муцинозних та серозних цистаденомах. Автори рекомендують використовувати імунозabarвлення p53 і металорегуляторного протеїну металотіонеїну для верифікації пограничних та злоякісних епітеліальних пухлин.

Зростання проліферативної активності пухлин супроводжується підвищенням кількості рецепторів лектинів у клітинах [1, 34]. Лектини є білками неімунного походження, які володіють загальною властивістю зв'язувати вуглеводи і вуглеводні детермінанти біополімерів строго визначеної структури без змін їх ковалентної структури, а у ряді випадків – з окремими субпопуляціями у складі нерозпізнаних за іншими морфо- і гістогенетичними ознаками клітинними елементами [35, 36].

До складу пухлинних антигенів входять вуглецеві структури мембранних глікопротеїнів, гліколіпідів і полісахаридів. Глікопротеїни складають ~ 80% білків, розташованих на поверхні клітини і в позаклітинному середовищі. Вони приймають участь в рості та адгезії клітин, контролі імунних реакцій, регуляції транспорту білків, а також в таких сигнальних шляхах, як Notch, Wnt, TGF- β та

інших [37-39].

Встановлено, що при онкогенезі змінюється структура мембранних глікокон'югатів як пухлинних, так і імунокомпетентних клітин, причому відзначають випереджальну мінливість глікокон'югатів на пухлинних клітинах. Ці зміни пов'язують з порушенням синтезу специфічних глікозилтрансфераз [40-42]. Гліканові зміни не обов'язково є наслідком мутацій і делецій на рівні ДНК відповідних глікозилтрансфераз, але можуть бути викликані швидше епігенетичними модифікаціями ДНК, таких як гіпер- або гіпометілювання, які регулюють експресію варіабельних генів [43, 44].

Таким чином, гістогенез доброякісних епітеліальних пухлин яєчників залишається маловивченим. Більшість робіт присвячена патогенезу і гістогенезу малігнізованих неоплазм. Представляє інтерес вивчення механізмів проліферації і пухлинного росту при доброякісних пухлинах яєчників із застосуванням онкобілка Ki-67, а також мічених лектинів.

1.3. Місце вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту і нітрозативної дизрегуляції у розвитку пухлин яєчників

В останній час особлива увага в медико-біологічних дослідженнях приділяється залежності процесів туморогенезу від антиоксидантних можливостей організму.

Гомеостаз в організмі залежить від інтенсивності вільнорадикального окислення в біомембранах і потужності антиоксидантних систем, які в нормі підтримують вільно радикальне окислення стаціонарно на низькому рівні. Встановлено, що неконтрольована проліферація клітин пов'язана з підвищенням рівня вільнорадикального окислення і дефіцитом цАМФ, здатним посилювати мітохондріальне дихання і тим самим знижувати внутрішньоклітинне рО₂. Т.ч., для гіперпроліферації нормальних клітин і підтримки їх як пухлинних необхідний стан підвищеної гіпероксії. Цитотоксичні речовини, що виділяються пухлинними клітинами в процесі інвазивного росту, викликають деструктивні зміни в місцях

контакту зі здоровими тканинами. Фізіологічний захист тканин від окислювального стресу забезпечується спеціальною багаторівневою антиоксидантною системою, задачею якої є запобігання тканин від надлишкового утворення вільно-радикальних молекул [1, 11, 13, 45, 46].

Хімічно, окислення визначається як видалення електронів та їх редукція, так і приріст електронів [7]. Загальний сенс терміна оксидант – це окислювач. У реакціях вільний радикал може виступати в якості окислюємого агента, приймаючи один електрон з інших речовин, або в якості відновлюючого агента – при донації одного електрона іншим речовинам [47]. Термін прооксидант точно не визначений; як правило, вважається, що прооксидантом є будь-яка речовина, яка може генерувати реакційноздатні частинки або частки, здатні індукувати окислювальний стрес. Проте, антиоксидантом вважається будь-яка речовина, яка міститься в низьких концентраціях у порівнянні з такими окислюємого субстрату, значно затримує або запобігає окисленню цього субстрату [48].

Недавні дані свідчать про те, що порушення окислювально-відновної сигналізації, тобто окислювальна дизрегуляція, є важливим аспектом окисного стресу, іноді більш важлива, ніж прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс або пошкодження тканин, викликане таким дисбалансом [11]. Тому нове визначення окисного стресу було запропоновано в якості "дисбалансу між оксидантами і антиоксидантами на користь оксидантів, що призводить до порушення окисно-відновної сигналізації і контролю і / або молекулярним пошкодженням" [11, 13]. Наслідками окисного стресу можуть бути такі, які ледве вловлюються, до дуже серйозних (в тому числі й окисне пошкодження біомолекул, порушення передачі сигналу, мутації і загибель клітин) в залежності від балансу між генерацією активних форм і антиоксидантного захисту [48].

Важливо відзначити, що окислювальний стрес або внутрішньоклітинний окисно-відновне стан бере участь в активації ядерного фактору-kB (NF-kB); зокрема, H_2O_2 активує NF-kB, а антиоксиданти блокують активацію NF-kB [52]. Активація NF-kB призводить до інтенсифікації процесів проліферації, ангіогенезу і уповільнення процесів апоптозу.

Окислювальні пошкодження і дисфункція відновлення ДНК лежать в основі туморогенезу [12, 49, 50]. Неконтрольоване накопичення високотоксичних продуктів вільнорадикального окислення в кінцевому підсумку призводить до порушення структури і функціональної організації клітинних систем, зокрема, дезінтеграції ендоплазматичного ретикулуму і мембран мітохондрій, а так само до інгібування синтезу важливих біохімічних з'єднань [51]. Мішенями активних форм кисню (АФК) та інших оксидантів є нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, так як вони легко взаємодіють з залишками поліненасичених жирних кислот, сульфгідрильними групами і аміногрупами поліпептидів, подвійними зв'язками різних біологічних молекул. Прояв цих реакцій – зміни в генетичному апараті клітин, структурі та функції клітинних мембран, порушенні регуляторних процесів організму [52]. Встановлено, що як для туморогенезу, так для підтримки трансформованого стану клітин активно зростаючих ділянок пухлини необхідне створення всередині клітин гіпероксичних умов. Однак оксидативний стрес, що спостерігається в неопластичній клітині, може виникнути не тільки при надмірності активних форм кисню, але й при недостатності антиоксидантів [53].

Кисневі радикали можуть окислювати основи ДНК, утворювати мутагенні поразки і хромосомні аберації, і активують хімічні канцерогени в високо реактивних сполуках. Циклічне утворення кисневих радикалів за допомогою повторних овуляцій без тривалих періодів ановуляції збільшує сприйнятливість до пухлинної трансформації епітелію яєчників, особливо в умовах зниженого антиоксидантного статусу [49, 50].

Система пригнічення надлишкового автоокислення складається з ферментної та неферментної ланок.

Патогенному впливу оксидантів на організм протистоять спеціалізовані ферментні системи. До специфічних ензимів-антиоксидантів можна віднести супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатіонпероксидазу (GPO), глутатіонредуктазу (GRD) і трансферази [54].

За даними [51], при експериментальному моделюванні оваріальної пухлини у щурів вміст малонового діальдегіду (МДА) в пухлинних клітинах по

відношенню до здорової тканини яєчників зростає на 41%, що говорить про деструктивний вплив пухлини на ліпідний компонент мембран. Зростання рівня вільних сульфгідрильних груп на 55% підтверджує посилення процесу окислення мембранних білків. GSH, беручи участь в знешкодженні перекисів і гідроксильних радикалів, тим самим захищаючи тіолові групи білків, є одним з найважливіших компонентів системи антиоксидантного захисту клітини. Оскільки GSH також бере участь в синтезі білка, регуляції та експресії генів клітинного циклу, то приріст його змісту в пухлинних клітинах стає потрібним для існування пухлини. Активність глутатіонредуктази-НАДФ+ залежного ферменту, який каталізує перетворення окисленого глутатіону в відновлений, також наростає. Збереження глутатіону у відновленому стані необхідно для запобігання ряду ферментів, що містять SH-групи, від інактивації, він огорожує мембрани клітини від дії перекисів. Активація GRD та збільшення GSH підтримують високий антиперекисний захисний бар'єр навколо неопластичних клітин. Таку ж функцію видалення перекису водню виконує і каталаза, рівень якої в пухлинній тканині на 14% вище, ніж в здорової тканини яєчників інтактних щурів [55].

Серед неферментних антиоксидантів можна виділити сполуки, що мають у своїй структурі ароматичне кільце, пов'язане з однією або декількома гідроксильними групами (вітаміни С, D, Е, К, Р, убіхінон, триптофан, фенілаланін, флавоноїди, каротин і каротиноїди, речовини, що мають в своєму складі SH-групи та ін.). Етанол, манніт, глюкоза і деякі інші органічні молекули ефективно акцептують синглетний кисень і гідроксильний радикал [54]. При зменшенні надходження в організм і засвоєння екзогенних антиоксидантів (токоферолу, аскорбату, інших вітамінів-біоантиоксидантів, біофлавоноїдів, поліфенольних сполук) відзначено зниження антиоксидантної активності організму і надлишкова ліпопероксидація [56].

Деякі флавоноїди, такі як апігенін, геністеїн і катехін, як було показано, пригнічують ріст пухлин яєчників, молочної залози, товстої кишки, простати, а також лейкемію [57]. Вважається, що окислювальний стрес, що виникає внаслідок багаторазової овуляції, може збільшити ризик розвитку пухлин яєчників шляхом

індукції пошкодження ДНК. Споживання антиоксидантів може, отже, зменшити ризик раку яєчників, протидіючи окислювальний стрес, що виникає через пошкодження ДНК. В даний час епідеміологічні дані про асоціацію між антиоксидантами і ризиком розвитку раку яєчників є суперечливими [58].

Повідомляється про відсутність зв'язку між бета-каротином і ризиком розвитку раку яєчників [58]. Не виявлено жодного зв'язку з будь-яким з інших чотирьох основних каротиноїдів (α -каротин, β -криптоксантин, лікопен і лютеїн) або вітамінами А і С. Однак, спостерігається статистично значуще збільшення ризику розвитку раку яєчників, пов'язане з відносно високим споживанням вітаміну Е з їжі [59]. За іншими даними, антиоксидантна вітамінна терапія має значення при виключенні перивуляторних порушень в поверхневому епітелії яєчників, які можуть бути пов'язані з туморогенезом [58, 60].

Останнім часом спостерігається лавиноподібне зростання числа наукових публікацій щодо дослідження ролі окису азоту (NO). Три американських вчених Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro і Ferid Murad отримали в 1998 р. Нобелівську премію. Метою вчених було вивчення так званого ендотеліального фактора розслаблення судин (Endothelium-derived relaxing factor). Несподіваним і важливим відкриттям виявився факт, що цей фактор і був NO [61].

NO є біологічним месенджером, який синтезується з L-аргініну за допомогою синтази окису азоту (NOS) [62]. Останні дані літератури показують, що NO, а також NOS можуть модулювати пов'язані з пухлинами події, включаючи нітрузо-окислювальний стрес, апоптоз, клітинний цикл, ангіогенез, інвазію і метастазування [63].

Описано декілька форм NOS. За переважної локалізації в тканинах прийнято виділяти нейрональну, ендотеліальну і макрофагальну форму NO-синтази. Перші два види ферментів є переважно конституціональними, а останній функціонує як індукцйбельна форма NOS (iNOS) [64], тому в останні час дещо змінилася класифікація різновидів NO-синтази, серед яких виділяють: NOS 1-го типу (конституціонально-нейрональні); NOS 2-го типу (індукцйбельні NO-синтази); NOS 3-го типу (конституціонально-ендотеліальні). NOS 1-го типу

виявлена переважно в структурах центральної та периферичної нервової системи, експресується постійно в умовах норми і патології, бере участь в регуляції артеріального тиску. NOS 2-го типу (iNOS) експресується в клітинах ендотелію і макрофагах при патологічних процесах, бере участь в синтезі прозапальних цитокінів TNF- α , інтерлейкіну-1 β . У той же час інтерлейкіни-4, 8, 10, тромбоцитарний фактор росту гальмують iNOS і відповідно синтез NO. iNOS експресується також у серці при інфаркті міокарда, міокардиті, серцевої недостатності. iNOS виявлена в гепатоцитах, хондроцитах. Конституціональна ендотеліальна NOS 3-го типу бере участь в регуляції судинного тонусу, експресується не тільки в ендотелії судин, але і в кардіоміоцитах, тромбоцитах, ендотелії легких, нирок [64].

Механізм антипроліферативної дії NO мало вивчений. Зниження проліферативного потенціалу клітин під впливом NO, можливо, пов'язано з його здатністю інактивувати дію залізовмісних ферментів, які беруть участь в синтезі АТФ і реплікації ДНК. Вважається, що NO може посилювати цитотоксичність вільних радикалів, причому NO-генеруючі сполуки, які вступають в реакції вільнорадикального окислення, можуть утворювати ще більш цитотоксичне з'єднання – пероксинітрит. Пероксинітрит, один з найпотужніших оксидантів, може прямо або непрямо пошкоджувати ДНК і викликати ковалентні модифікації білків в клітині та ініціювати тим самим апоптоз [65]. NO одночасно володіє цитотоксичністю та цитостатичним ефектом проти мікроорганізмів і злоякісних клітин з синтезом NO, що викликає NO-опосередкований апоптоз [55, 66].

У той же час існують протилежні літературні дані про ефект збільшення клітинної проліферації під впливом NO. NO посилює проліферацію нормальних і старіючих людських фібробластів. Збільшення продукції NO може призводити до пригнічення апоптозу і посилення життєздатності клітин лімфоми Nb2. Ці ефекти, ймовірно, пов'язані з антиоксидантними властивостями NO, які обумовлені його здатністю зв'язуватися з мембранними і внутрішньоклітинними комплексами заліза, пригнічувати розкладання перекисів, перехоплювати вільні радикали і гасити ланцюгові реакції вільно-радикального окислення. Крім цього, NO може

активувати внутрішньоклітинні процеси, в ході яких ферменти з малоактивної розчинної форми переходять в більш активні мембранозв'язані [65]. Якщо продукція NO існує тривалий період часу, то надлишкове виробництво NO може привести до мутацій і в кінцевому рахунку – до розвитку раку [67, 68]. На додаток до збільшення метастатичного потенціалу пухлинних клітин за допомогою мутацій в ДНК, продукція NO пухлинними клітинами промотує ангиогенез, есенціальний процес щодо зростання і підтримки пухлин [69, 70].

Декілька досліджень показали важливу роль NO і NOS в оваріальній фізіології, в процесах розвитку фолікулів, овуляції та лютеїнового формування [71], а також в злоякісній пухлинній трансформації яєчників при епітеліальних пухлинах [72-75].

В останні роки покладена важлива роль дослідження синдрому ендогенної інтоксикації. Показано, що ендотоксемії розвивається при всіх патологічних станах, пов'язаних з підвищеним катаболізмом або блокадою детоксикаційних систем організму, порушенням функціонування протеазної і антипротеазної систем, в результаті активації протеолізу відбувається накопичення великої кількості продуктів деградації білків з молекулярною масою 300-5000 Д. У сучасній вітчизняній літературі клас середньомолекулярних продуктів протеолізу називають молекулами середньої маси (МСМ). Хімічний склад МСМ дуже неоднорідний і об'єднує гетерогенну групу речовин. Він включає пептиди, глікопептиди, нуклеопептиди, ендорфіни, аміноцукри, поліаміни, багатоатомні спирти, деякі гуморальні регулятори – інсулін, глюкагон, деякі вітаміни, нуклеотиди, олігосахариди, похідні глюкуронових кислот та інші [76]. Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення МСМ не тільки є маркером ендоінтоксикації, в подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем і органів. Незважаючи на велику кількість робіт, остаточно пул МСМ не ідентифіковано, однак, точно встановлено, що їх склад включає в себе компоненти пептидної природи, а також похідні

олігоспиртів і глюкуронової кислоти. Дані за рівні МСМ при доброякісних пухлинах яєчників поодинокі і потребують подальшого вивчення .

Таким чином є дані, що пухлини яєчників розвиваються на тлі окислювальної дизрегуляції, окисного та нітрозативного стресу і дисфункції відновлення ДНК. Але роботи, присвячені вивченню питань окислювальної дизрегуляції у жінок з епітеліальними доброякісними пухлинами яєчників неедометриодного походження поодинокі. Дані про зміну змісту похідних NO та активності NOS при доброякісному пухлинному процесі в яєчниках практично відсутні. Тому актуальним є вивчення рівнів деяких оксидантів і антиоксидантів, особливостей нітрозативного статусу у цієї когорти хворих, а також вираженості ендогенної інтоксикації.

1.4. Імуногормональна дизрегуляція при доброякісних пухлинах яєчників

Епідеміологічні дані свідчать про вирішальну роль стероїдних гормонів яєчників в онкогенезі. Існує також все більше доказів з досліджень *in vitro*, що естрогени, прогестини і андрогени регулюють проліферацію та інвазію епітеліальних клітин пухлин яєчників [14].

Два проспективних і випадок-контроль дослідження повідомляють про зниження на 30% ризику розвитку раку яєчників у жінок з використанням коли-небудь комбінованих оральних контрацептивів (КОК) (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, 2008), і навіть при короткостроковому використанні (6 місяців або менше) з'являється захисна дія [77]. В обстеження було включено 23 257 жінок з оваріальним канцером и 87 303 пацієнтки групи контролю. Було встановлено, що велика тривалість використання надає підвищений захист, зі зменшенням на 20% ризику раку на кожні 5 років використання. Більш недавнє використання КОК пов'язано з більшим захистом, але навіть після припинення його використання протягом 30 або більше років, ризик, як і раніше, знижується приблизно на 15%. Зниження ризику виявляється

послідовним для всіх гістологічних підтипів епітеліального оваріального канцеру, можливо, за винятком муцинозних пухлин. Доза естрогенів не впливає на асоціацію КОК-епітеліальний оваріальний канцер, тоді як деякі вищі склади прогестинів можуть надавати більш високу ступінь захисту, не дивлячись на те, що асоціація не існувала.

Дітонародження також пов'язано зі зменшенням ризику епітеліального оваріального канцеру, що було показано в двох проспективних і дослідженні випадок-контроль. Дітонародження володіє захисним ефектом, аналогічним або більшим за той, що спостерігається при використанні КОК (близько 30% після першої доношеної вагітності). Крім того, збільшення паритету пов'язано зі збільшенням захисту з кожною додатковою доношеною вагітністю на 10% [78]. Фактори, що впливають на дітонародження, також пов'язані з епітеліальними оваріальними пухлинами. У більшості досліджень, безпліддя пов'язано з підвищеним ризиком, який може бути найбільшим серед жінок, які не завагітніли. В цілому, лікування безпліддя не збільшує ризик епітеліального оваріального канцеру, хоча когорта пролікованих жінок, які не народили, можуть бути схильна до підвищеного ризику [79].

Подальші докази для зв'язку естрогенів і епітеліальних оваріальних пухлин походять від генетичних досліджень. Зокрема, великий, міжнародний, об'єднаний аналіз десяти досліджень випадок-контроль, що включав 4946 жінок з первинним інвазивним епітеліальним оваріальним канцером і 6582 осіб контролю, виявив, що жінки з rs1271572 TT генотипу естрогенового рецептору- β (ER β) мали значно підвищений ризик епітеліального оваріального канцеру в порівнянні з жінками з алеллю G [80]. Асоціація була ще сильніше серед жінок \leq 50 років. ER β , як вважають, інгібує проліферацію і моторику клітин пухлин яєчників, а також сприяє апоптозу.

Проте, інші дослідження не підтримують зв'язок естрогени-епітеліальні оваріальні пухлини. Жодне проспективне дослідження не виявило зв'язок між циркулюючими рівнями естрогенів і використанням КОК щодо зниження рівня ендogenous естрогену. Однак, доза естрогену в КОК не змінює величину

захисного ефекту щодо спостережуваного епітеліального оваріального канцеру [77]. Нарешті, репродуктивні чинники, такі як раннє менархе і пізня менопауза, які пов'язані з великим впливом естрогенів і з естроген-асоційованим раком молочної залози і раком ендометрія, не пов'язані з епітеліальними оваріальними пухлинами.

Експресія ER α пов'язана з естроген-залежним зростанням, інвазією, і відповіддю на ендокринну терапію ER α -позитивним раком яєчників, але точний механізм залишається менш ясним. Низькі концентрації естрогенів не впливають на проліферацію клітин раку яєчників. На противагу цьому, високі концентрації естрогенів пригнічують виживання клітин раку яєчників [81]. Комбінація естрогену і прогестерону (П) знижує проліферацію клітин і пригнічує експресію Bcl-2 за допомогою LET-7a і MIR-34b в клітинах раку яєчників [81]. МікроРНК-206 інгібує клітинну проліферацію і інвазію ER α -позитивних клітин раку яєчників [82]. Фосфоінозитидний 3-кіназа (PI3K)/Akt шлях бере участь в естроген-індукованому метастазуванні клітин раку яєчників [83]. ER α -опосередкована сигналізація регулює експресію мікроРНК-486-5p, яка орієнтована на олфактомедин-4 при раку яєчників [84].

Епідеміологічні дані свідчать про те, що прогестини і П можуть мати захисну роль проти епітеліальних оваріальних пухлин. КОК, що містять прогестини, піднімають рівень циркулюючого П приблизно в три рази. Оральні контрацептиви, що містять тільки прогестин, можуть мати захисну дію, як схеми лікування з високою дозою прогестину в КОК. КОК з високими дозами прогестину мають більш високий рівень захисту, ніж низькодозовані КОК. Вагітність, послідовно сильний захисний фактор, підвищує рівень П, теж. Третій триместр циркулюючі рівні П більш ніж в десять разів вище, ніж рівні лютеїнової фази під час менструального циклу (МЦ). Крім того, рівень П при багатоплідній вагітності є більш високим рівнем захисту проти епітеліального оваріального канцеру, ніж при одноплідній вагітності. Овуляторне безпліддя, що пов'язано зі зменшенням продукції П, може збільшити ризик епітеліальних оваріальних пухлин [85].

Хоча епідеміологічні дані, що зв'язують П зі зменшеним ризиком епітеліальних оваріальних пухлин є істотними, вони не є остаточними. Наприклад, дані про дозу прогестину в КОК і епітеліальними оваріальними пухлинами не узгоджуються. Додаткові переконливі дані отримані з великого консорціуму 12 досліджень випадок-контроль оваріального раку: функціональний SNP, +331/КТ, щодо рецептора П (PR), змінює відносну транскрипцію двох PR-ізоформ, PR-A і PR-B. Варіанти, пов'язані зі збільшенням PR-B, який діє як класичний стероїдний рецептор, теоретично повинні бути пов'язані зі зниженням ризику епітеліальних оваріальних пухлин. З іншого боку, варіанти, пов'язані зі збільшенням PR-A, який пригнічує частково PR-B, повинні бути пов'язані з підвищеним ризиком. Проте, в цьому великому дослідженні за участю 4788 випадків раку і 7614 осіб контролю, не були знайдені варіанти PR, щоб змінити ризик епітеліального оваріального канцеру, за винятком ендометріоїдного підтипу пухлин [85].

Деякі частини епідеміологічних даних підтверджують роль андрогенів у розвитку епітеліальних оваріальних пухлин. КОК, один з найсильніших захисних факторів, знижує рівень циркулюючих андрогенів [86]. Потенційний зв'язок між СПКЯ, гіперандрогенними станами і епітеліальними оваріальними пухлинами забезпечує додаткову підтримку для посилення андрогени-епітеліальні оваріальні пухлини. І, нарешті, можливо, підвищений ризик, пов'язаний з використанням екзогенного андрогенних агентів також підтримує відносини.

Незважаючи на ці епідеміологічні асоціації, дані не є остаточними. Циркулюючі рівні андрогенів не були пов'язані з підвищеним ризиком епітеліального оваріального канцеру в трьох великих перспективних дослідженнях. Слід зазначити, що рівні андрогенів знижується з віком, зі зниженням будучи більше в попередніх в репродуктивному віці, ніж в наступних десятиліттях. Це на відміну від вік-епітеліальний оваріальний канцер відносин, де захворюваність і підвищення ризику повільно на початку репродуктивного періоду, а потім різко зростає, починаючи у віці близько 40, і продовжує рости у пізньому віці [87]. Крім того, фактори, пов'язані з рівнем андрогенів, а також ті,

що змінюють рівні андрогенів були послідовно пов'язані з епітеліальними пухлинами. Наприклад, СПКЯ непослідовно асоціюється з хворобою, і дані, що зв'язують екзогенне використання андрогенів з епітеліальними пухлинами не були підтвержені. Крім того, КОК, що містять андрогенні агенти, не розрізняються по величині їх захисного ефекту в порівнянні з неандрогенними. І, нарешті, тринуклеотидний повтор поліморфізму в екзоні одного з рецепторів андрогену, був непослідовно пов'язаний з епітеліальним оваріальним раком [88].

В останні роки були прикладені наполегливі зусилля в дослідженні молекулярних маркерів епітеліальних пухлин яєчників за допомогою ІГХ-досліджень. Новоутворення яєчників характеризуються зміною статусу рецепторів гормонів і, отже, пухлина може бути або первинно рецепторно негативною або може втратити рецептори [2]. Ki-67 є маркером проліферації, корисним при прогнозуванні результату хвороби у багатьох типах злоякісних пухлин, включаючи новоутворення яєчників. Попередні дослідження показали, що ген p53 мутує в 30-80% від раку яєчника. ІГХ-фарбування в даний час використовуються не тільки для діагностики, але й для прогнозування, мікроскопічного стадіювання пухлини, прогнозування реакції на терапію, а також для вибору терапевтичних агентів [2].

З іншого боку важлива роль у розвитку новоутворень належить імунній системі організму, яка виконує контроль за генетичним сталістю внутрішнього середовища організму. Будь-які антигенно-чужорідні клітини, що потрапляють в організм або виникають в ньому внаслідок мутацій і інших процесів, стимулюють імунну відповідь, спрямовану на елімінацію цих клітин. Згідно з думкою більшості авторів злоякісні новоутворення розвиваються на тлі імунодефіциту і, в свою чергу, самі сприяють ще більшій імуносупресії. Таким чином, прогресія пухлинного процесу багато в чому залежить від стану імунної системи. З іншого боку, при запаленні або в зоні росту пухлин потенційна здатність фагоцитуючих клітин продукувати АФК багаторазово збільшується, що є фактором, що ушкоджує по відношенню як до чужорідних клітин, так і здорових клітин

організму. Одним з джерел АФК в організмі людини є фагоцитуючі клітини (нейтрофіли, макрофаги), які реалізують неспецифічну імунну відповідь [51].

Таким чином, пухлинному процесу в яєчниках сприяє імуногормональна дизрегуляція, але дані за її вираженість при доброякісних епітеліальних пухлинах неендометріюїдного походження поодинокі і потребують вивчення.

1.5. Діагностика доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження

Доброякісні кістозні пухлини яєчників клінічно проявляють себе рідко. Зазвичай вони визначаються під час профоглядів або рідше, коли хворі звертаються з приводу тупих, ниючих болів різного ступеня внизу живота, в поперековій або пахових областях. Болі нерідко іррадіюють в нижні кінцівки і попереково-крижову область, можуть супроводжуватися дизуричними явищами. Болі, як правило, не пов'язані з МЦ, виникають внаслідок подразнення і запалення серозних покривів, спазму гладкої мускулатури порожнистих органів, роздратування нервових корінців і сплетінь судинної системи органів малого таза, а також з-за натягнення капсули пухлини, порушення кровопостачання стінки пухлини [1, 3, 22]. Найбільш частими ускладненнями доброякісних кістозних пухлин яєчників є перекрут, крововилив і розрив; з урахуванням цього останнього ускладнення, при розриві муцинозної цистаденоми може розвинутися псевдоміксома черевної порожнини, якщо розлити після розриву муцинозні відкладення залишаються на очеревині [21].

Основна мета при діагностиці оваріальних утворень – це передопераційне встановлення передбачуваної гістоструктури неоплазми і виключення її злоякісності [1, 20]. Корисним з цієї точки зору може бути визначення сироваткових пухлиносоційованих онкомаркерів.

Імуноферментна оцінка 58 біомаркерів в сироватці крові у хворих з серозними, муцинозними, чистоклітинними і ендометріюїдними карциномами яєчників виявила значні відмінності в рівнях між серозними і муцинозними

аденокарциномами десяти біомаркерів. У той час як серозні пухлини мали підвищені рівні СА125, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), SMRP (soluble mesothelin-related peptides – розчинних мезотелін-залежних пептидів), муцинозні пухлини мали більш високі рівні СА72-4, матричної металопротеїнази-9, CD40L, інсуліноподібного фактору росту-зв'язуючого білка-1, мієлопероксидази і тканинного активатора плазміногену-1 [89]. Карциноембріональний антиген (СЕА) є найбільш корисним маркером пухлини в сироватці крові для виявлення муцинозних цистаденокарцином передопераційно і стеження за прогресом у пацієнтки після операції. Хоча він широко використовується для виявлення і спостереження за шлунково-кишковими карциномами, СЕА підвищений майже у однієї третини всіх карцином яєчників. Найчастіше він підвищений саме при муцинозних цистаденокарциномах, а не при немучинозних карциномах яєчників (88% проти 19%) [22].

Ультразвукове дослідження (УЗД) є основним методом візуалізації для ідентифікації та характеристики утворень в яєчниках внаслідок доступності, доброго прийняття пацієнтками, неінвазивності і низькою вартістю. УЗД може точно характеризувати близько 90% утворень яєчників; його чутливість і специфічність для виявлення злоякісних новоутворень яєчників становить 88-96% і 90-96%, відповідно [90].

Поєднання напівтонових і кольорових особливостей доплерівських зображень, отриманих за допомогою трансабдомінального і / або ендовагінального сканування, дозволяють дослідити морфологічні структури і судинну організацію утворень яєчників. Морфологічні особливості, які наводять на думку про злоякісність, включають товщину (> 2-3 мм) і нерівномірність стінок і перетинок, наявність твердих областей і папілярних вегетацій, а також інші докази злоякісної активності, а саме асцит, перитонеальні вузлики і метастатичні ураження. Що стосується васкуляризації, доплерівське дослідження може продемонструвати наявність і локалізацію кровоносних судин: переважно центральний кровотік частіше асоціюється із злоякісною пухлиною, в

той час як периферійний – є більш типовим для ураження [91]. Допплерографія показує чутливість 84% і специфічність 82% в діагностиці раку яєчників [92]. Y. Wu et al. (2015) в недавньому мета-аналізі десяти незалежних досліджень, повідомили про високу діагностичну точність контраст-посиленого УЗД в розрізненні між доброякісними і злоякісними утвореннями яєчників [93]. Вважається, що придаткові утворення в фізіологічному діапазоні з точки зору розміру і зовнішнього вигляду у жінки менструального періоду або проста придаткова кіста, яка менше або дорівнює 1 см, у постменопаузальних жінок, ймовірно, доброякісна; ці результати майже завжди не мають клінічного значення у безсимптомних жінок і їх можна спокійно ігнорувати [94].

Різні підходи були використані для характеристики оваріальних утворень. Проте, наявність значної мінливості в термінології і визначенні висновків призвело до необхідності більшої стандартизації та однаковості в описанні утворень придатків за даними УЗД. The International Ovarian Tumor Analysis являє собою підхід розпізнавання образів, включає в себе стандартизовану методологію оцінки оваріальних утворень і визначень їх ехографічних параметрів [95].

Для того, щоб розробити модель передопераційного прогнозування ризиків доброякісних, пограничних, стадії I та стадій II-IV інвазивних і вторинних метастатичних пухлин яєчників було проведено спостережне діагностичне дослідження з використанням перспективного збору клінічних та ультразвукових даних з 24 ультразвукових центрів в 10 країнах [95]. Проаналізовані дані жінок з раком яєчника, які піддалися стандартизованому ультразвуковому обстеженню перед операцією. Ця модель була розроблена на 3506 пацієнтках, які були завербовані в період між 1999 і 2007 роках, тимчасово підтверджена на 2403 пацієнтках, набраних в період між 2009 і 2012 роками, а потім оновлювалася на всіх 5909 пацієнток. Оцінка різних неоплазій в моделі ADNEX містить три клінічних і шість ультразвукових предикторів: вік, рівень сироваткового СА-125, тип центру (онкологічні центри або інші лікарні), максимальний діаметр утворення, частка солідного компоненту, більш ніж 10 камер в кістозному утворенні, кількість папілярних вегетацій, акустичних тіней і асцити. Площа під

операційною характерною кривою (AUC) для класичної дискримінації між доброякісними і злоякісними пухлинами була 0,94 (0,93 до 0,95); 0,85 – для доброякісних в порівнянні з пограничними; 0,92 – для доброякісних в порівнянні з раком I стадії; 0,99 – для доброякісних в порівнянні з раком II-IV стадії; 0,95 – для доброякісних утворень в порівнянні з вторинним метастатичним раком. AUCs між злоякісними підтипами коливалася від 0,71 до 0,95, з AUC 0,75 для пограничних в порівнянні з I стадією раку і 0,82 – для стадії II-IV у порівнянні з вторинним метастатичним раком. Криві калібрування показали, що розрахункові ризики були точні. Автори роблять висновок, що модель ADNEX добре диференціює між доброякісними і злоякісними пухлинами, а також справедлива для відмінної дискримінації між чотирма типами злоякісності яєчників, а використання ADNEX має потенціал для поліпшення сортування хворих і прийняття управлінських рішень, які сприятимуть зниженню захворюваності і смертності, пов'язаних з патологією придатків [95].

Проте, якщо морфологічні і васкуляризаційні ознаки при УЗД явно не вказують на доброякісність поразки, подальша оцінка є обов'язковою. Уточнення злоякісної або доброякісної природи утворень яєчників грає велику роль внаслідок ланки чинників: безпосередній вибір тактики лікування; виду оперативного доступу та об'єму втручання; необхідність спеціалізованого втручання; передопераційне виключення малігнізації утворень [96].

Комп'ютерна томографія (КТ) черевної порожнини і тазу після введення контрасту важлива при оцінці поширення злоякісних поразок і при виявленні рецидиву після терапії, в той час як вона має обмежене значення в первинному виявленні і визначенні характеристик утворень яєчників. За допомогою КТ можна легко охарактеризувати тільки поразки, що містять жирову тканину і кальцифікати, тобто зрілі тератоми. КТ показала чутливість 81% і специфічність 87% в діагностиці раку яєчників [92]. КТ доцільна при пошуку імплантатів в сальнику та очеревині, асцити і лімфаденопатії.

Позитронно-емісійна КТ в даний час все частіше використовується і її роль в оцінці пухлин яєчників, як видається, має вирішальне значення в

післяопераційному періоді для спостереження пацієнтів з підозрою на рецидив [92, 97].

Одним з сучасних ефективних променевиx методів дослідження яєчників є магнітно-резонансна томографія (МРТ) – спосіб дослідження внутрішніх органів і тканин з використанням фізичного явища ядерного магнітного резонансу. Спосіб заснований на вимірюванні електромагнітного відгуку атомних ядер, найчастіше ядер атомів водню, а саме – на порушенні їх певним поєднанням електромагнітних хвиль в постійному магнітному полі високої напруженості [98]. Одержуваний ехосигнал обробляється за допомогою перетворення Фур'є, що формує детальну анатомічну картину зрізів тканин і органів.

МРТ є важливим інструментом для визначення місця походження утворення в малому тазі та його передбачуваної гістохарактеристики [96]. Магнітно-резонансна візуалізація може надати корисну інформацію для визначення оваріальних утворень, як непухлинних, так і неопластичних, і, в останньому випадку, як доброякісних, так і злоякісних. Різні патологічні стани можуть мати подібні радіологічні прояви, потрібно знати особливості утворень яєчників при МРТ, які можуть зорієнтувати в диференційній діагностиці [99, 100]. Основними перевагами МРТ є висока роздільна здатність контрастування з відмінним контрастом м'яких тканин і відсутність іонізуючого радіаційного опромінення, що особливо важливо у молодих пацієнток.

МРТ може надати корисну інформацію для визначення характеристики оваріальних утворень, як непухлинних, так і неопластичних, і, в останньому випадку, як доброякісних, так і злоякісних. Уточнення злоякісної або доброякісної природи утворень яєчників грає велику роль внаслідок ланки чинників: безпосередній вибір тактики лікування; виду оперативного доступу та об'єму втручання; необхідність спеціалізованого втручання; передопераційне виключення малігнізації утворень. Різні патологічні стани можуть мати подібні радіологічні прояви, потрібно знати особливості утворень яєчників при МРТ, які можуть зорієнтувати в диференційній діагностиці [99, 100].

Аналіз літератури показав, що в порівнянні з іншими променевими методами МРТ має низку переваг: високу тканинну специфічність і топографічну точність, високу роздільну здатність контрастування з відмінним контрастом м'яких тканин, неінвазивність і безпеку, можливість отримувати одночасно безліч зрізів досліджуваного органу або області в будь-якій площині. Інтерес до даного виду дослідження обумовлений його великими потенційними можливостями: високою тканинною контрастністю, відсутністю іонізуючого випромінювання, отже, можливістю неодноразового обстеження і динамічного контролю з визначенням не тільки анатомічної структури м'яких тканин, а й хімічного їх складу [6, 8, 101]. Більш того, під час проведення даного дослідження кісткові тканини і газ в кишечнику не перешкоджають візуалізації прихованих за ними структур.

Слід зазначити, що підхід різних авторів до методики МРТ при підозрі на пухлинний процес яєчників різниться, дослідники пропонують різні варіанти комбінації імпульсних послідовностей, активно дискутується необхідність введення контрастного препарату і тимчасові рамки отримання післяконтрастних зображень. Відсутній стандартизований підхід до диференційної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин яєчників. Так деякі автори вважають вирішальним критерієм в оцінці потенціалу зростання утворення характер його контрастного посилення, інші дослідники пропонують будувати диференційний діагноз, ґрунтуючись виключно на морфологічних характеристиках пухлини. Крім того, на стадії розробки знаходяться диференційно-діагностичні критерії пухлин різних гістологічних типів [102,103].

Для отримання анатомічної інформації, вивчення морфології та інтенсивності сигналу характеристик утворень необхідні T1- і T2-зважені послідовності. T1-зважені жиронасичені зображення є корисними для виявлення геморагічних областей і жирової тканини. Застосування внутрішньовенного гадолінію покращує виявлення посилення перетинками і твердими компонентами в утворенні, в імплантат в очеревині і сальнику [104].

При оцінці придаткових утворень, невизначених на УЗД, МРТ показало чутливість і специфічність в діагностиці раку яєчників 76% і 97%, відповідно, а

оцінка МРТ з контрастуванням підвищує чутливість до 81% і специфічність – до 98% [92].

Дифузійно-зважені зображення є потенційно корисним методом в оцінці придаткових утворень. Проте, їх роль є спірною в літературі. [105, 106] відмічають, що дифузійно-зважені зображення відповідають оцінці "не корисно" і "не дають ніякої додаткової інформації" при диференціюванні доброякісної від злоякісних утворень яєчників. У 2009 р. показали, що поєднання дифузійно-зважених і T2-зважених зображень (33) корисно при прогнозуванні доброякісності і злоякісності: утворення з низькою інтенсивністю сигналу на обидвох послідовностях, ймовірно, доброякісні, в той час як поразки з високою інтенсивністю сигналу на дифузійно-зважених зображеннях і проміжного сигналу на T2-33 були більш ймовірно, злоякісні. Останнім часом, в інших дослідженнях [107, 108] показано, що висока інтенсивність сигналу на дифузійно-зважених зображеннях частіша в межах злоякісних пухлин і корисна для їх диференціації від доброякісних неоплазм.

В останні роки стали застосовуватися 3Т МРТ-системи при дослідженні гінекологічних захворювань. Основною перевагою 3Т МРТ-системи є очікуване збільшення відносин сигнал-шум в два рази в порівнянні зі стандартними 1,5Т МРТ-сканерами; цей вииграш може бути використаний для поліпшення або швидкості обстеження [109, 110].

Протонна МР-спектроскопія є також може внести свій вклад в диференціальну діагностику підтипів пухлин яєчників, так як може виявити наявність муцинозного матеріалу, що містить N-ацетил муцинозні з'єднання, і може надати корисну інформацію в розрізненні муцинозних і немучинозних пухлин яєчників [110].

Таким чином, в сучасній діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників основну роль грають інструментальні методи діагностики, в першу чергу УЗД і МРТ з контрастуванням. У вітчизняній літературі аспекти застосування МРТ в диференціальній діагностики пухлин яєчника висвітлені в мізерній кількості, системні роботи, присвячені цьому питанню, в доступній літературі

відсутні, також чітко не визначено місце МРТ у алгоритмі диференційної діагностики пухлин яєчників. Тому потрібно визначення характерних особливостей будови кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріюїдного походження за даними МРТ.

1.6. Відновлення процесів саногенезу у хворих на доброякісні епітеліальні пухлини яєчників

Основним в лікуванні доброякісних кістозних утворень яєчників, таких як серозні і муцинозні цистаденоми, є хірургічний метод, під час якого виконують радикальні та органозберігальні оперативні втручання в залежності від віку, репродуктивних планів та супутньої гінекологічної та соматичної патології [1]. В післяопераційному періоді відповідно наказу № 417 МОЗ України від 15.07.2011 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» пацієнткам з доброякісними новоутвореннями яєчників рекомендується динамічне диспансерне спостереження протягом 5 років з оглядом 2 рази на рік.

Тобто, існуючі в даний час стандарти лікування і реабілітації оперованих хворих з досліджуваної патологією не дозволяють враховувати вихідні параметри процесів саногенезу. А основним завданням лікарів має бути вплив саме на процеси саногенезу, а не тільки на патогенетичну ланку захворювання [111]. Особливу роль це грає у жінок репродуктивного віку, зацікавлених в реалізації репродуктивної функції. Видалення самих цистаденом не приводить до відновлення самих процесів саногенезу, у тому числі і в репродуктивній системі.

Персистуючий окислювальний стрес, на тлі якого виникають кістозні доброякісні пухлини яєчників, впливає на широкий спектр біохімічних реакцій, спрямованих на активацію антиоксидантної системи, тим самим він детермінує ризик реалізації широкого спектру патологічних станів, в тому числі порушення фертильності [1, 112].

Щомісяця, когорта ооцитів починає рости і розвиватися в яєчнику, але мейоз I триває тільки в одному з них, який домінує [113]. Цей процес обумовлений збільшенням реактивних форм кисню і відзначений зниженням антиоксидантів. На противагу цьому, прогресуванню мейозу II сприяють антиоксиданти, тим самим, припускається, що існує складний взаємозв'язок між реактивними формами кисню і антиоксидантами в яєчнику. Збільшення стероїдного виробництва в зростаючому фолікулі призводить до збільшення P450, що призводить до утворення активних форм кисню. Реактивні форми кисню, які продукуються передовуляторним фолікулом вважаються важливими індукторами для овуляції [114]. Кисневе голодування стимулює фолікулярний ангиогенез, що дуже важливо для адекватного зростання і розвитку фолікула яєчника. Фолікулярні реактивні форми стимулюють апоптоз, тоді як глутатіон і ФСГ діють протилежно в зростаючому фолікулі. Естрогени збільшуються у відповідь на ФСГ, викликаючи утворення каталази в домінантному фолікулі, і, таким чином, створюють умови для уникнення апоптозу.

Овуляція має важливе значення для репродукції і починається з викиду ЛГ, який сприяє важливим фізіологічним змінам, які призводять до вивільнення зрілої яйцеклітини. Надлишок після викиду ЛГ запальних прекурсорів генерує реактивні форми кисню; з іншого боку, виснаження цих попередників погіршує овуляцію [115]. Жовте тіло формується після овуляції; вона продукує прогестерон, який є необхідною умовою для успішної вагітності. АФК, які виробляються в жовтому тілі, є ключовими факторами для репродукції [116]. Швидке зниження П необхідно для адекватного розвитку фолікула в наступному циклі. Експресія Cu, Zn-SOD збільшується в жовтому тілі з початку до середини лютеїнової фази і зменшується під час фази його регресії. Ця активність йде паралельно змінам концентрації П, на відміну від рівнів пероксидів ліпідів, які збільшуються в фазі регресії. Зменшення Cu, Zn-концентрація СОД може пояснити збільшення концентрації АФК в процесі регресії. Інші можливими поясненнями зниження Cu, Zn-СОД є збільшення простагландинів F2-альфа або макрофагів, або зменшення кровотоку в яєчниках. Простагландин F2-альфа стимулює виробку

аніону SO лютеїновими клітинами і фагоцитуючими лейкоцитами в жовтому тілі. Зниження оваріального кровотоку викликає пошкодження тканин за рахунок продукції АФК. Концентрації Mn-SOD в жовтому тілі при його регресії збільшується за рахунок утворення АФК в мітохондріях, ініційованих прозапальними субстанціями і цитокінами шляхом. Повне руйнування жовтого тіла викликає суттєве зменшення Mn-SOD в регресуючих клітинах. У цей момент, клітинна загибель неминуча [115]. Cu,Zn-SOD фермент тісно пов'язаний з виробництвом П, в той час як Mn-SOD захищає лютеїнові клітини від запалення індукованого формами кисню.

Персистуючі патологічні зсуви в оксидантному та антиоксидантному стані після оперативного видалення цистаденом можуть зберігати порушення системи саногенезу і сприяти репродуктивній недостатності. Внаслідок цього у жінок з прооперованими епітеліальними пухлинами потрібна розробка схем відновлення саногенезу, яка б включала ефективні антиоксиданти.

Таким чином, виходячи з вище приведенного огляду літератури, робота, метою якої є підвищення числа випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріоїдного походження шляхом розробки та впровадження методики патогенетично обґрунтованого комплексного лікування на підставі вивчення особливостей основних систем саногенезу при цій патології є актуальною.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Бази, методологія та матеріал дослідження

Робота виконувалася на протязі 2014–2016 років на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) – ректор академік НАМН України, проф., д.мед.н. В.М. Запорожан, Університетської клініки № 1 «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ – директор к.мед.н., доцент Т.М. Муратова. Морфологічні дослідження проводилися на базі відділення патологічної анатомії Університетської клініки «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ – зав. відділення к.мед.н., доц. Л.Г. Роша. Лабораторні дослідження виконувалася в лабораторії Університетської клініки «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ – зав. відділом Л.А. Полукарова.

В основу роботи була покладена наступна робоча гіпотеза:

1. Доброякісні епітеліальні пухлини яєчників володіють невисокою проліферативною активністю, що дозволяє при цій патології виконувати органозберігальні втручання.

2. Доброякісні епітеліальні пухлини яєчників розвиваються на тлі гормональної, ферментативної та неферментативної оксидантної та нітрозативної дизрегуляції, ендogenousного токсикозу, що потребує патогенетичної корекції після видалення утворень.

3. Відновлення стану гормональної, оксидантної та нітрозативної системи, зниження рівня ендogenousної інтоксикації у пацієнток репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами буде сприяти наступній реалізації репродуктивних планів.

Проведене дослідження складалося з чотирьох етапів.

На першому етапі нашої роботи обстежено і проліковано 220 пацієнток репродуктивного віку: 40 пацієнток з фолікулярними кістами яєчників (група Ф),

60 – з серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М), 30 – з цистаденокарциномами неендометріюїдного походження (група Р), а також 30 умовно соматично та гінекологічно здорових пацієнток контрольної групи. Пацієнтки з утвореннями яєчників були прооперовані у відділенні хірургії з інвазивними методами діагностики та лікування Університетської клініки «Центр відновної та реконструктивної медицини» ОНМедУ – зав. від. к.мед.н., Д.М. Осадчій. Проведено комплексне обстеження усіх пацієнток, морфологічне дослідження усіх операційних матеріалів.

На другому етапі була розроблена і впроваджена патогенетична система патогенетичної реабілітації репродуктивного здоров'я у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження.

На третьому етапі проаналізовано стан основних систем гомеостазу через 3 міс після оперативного лікування у 60 пацієнток групи П, які отримали традиційний комплекс реабілітаційних заходів і 60 групи О – розроблений комплекс реабілітаційних заходів. В обох групах оцінена ефективність відновлення репродуктивної функції протягом одного року після операції.

Таким чином, усього було обстежено 240 жінок репродуктивного віку з яких: 40 – з фолікулярними кістами яєчників (група Ф); 120 пацієнток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників(група Е), з котрих 60 – з серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М); 30 хворих на цистаденокарциноми яєчників (група Р); 30 гінекологічно і соматично фертильних здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології та явищ ендометріозу контрольної клінічної групи К; 20 соматично здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології, з нормальною будовою яєчників, прооперованих з приводу трубного безпліддя, групи К1 (рис. 2.1).

В групах С і М в залежності від отриманої післяопераційної реабілітації хворі були рандомізовані на наступні групи:

СП (n=30) – пацієнтки з прооперованими серозними цистаденомами, які отримали традиційну реабілітацію після операції;

СО (n=30) – пацієнтки з прооперованими серозними цистаденомами, які отримали реабілітацію після операції за розробленою схемою;

МП (n=30) – пацієнтки з прооперованими муцинозними цистаденомами, які отримали традиційну реабілітацію після операції;

МО (n=30) – пацієнтки з прооперованими муцинозними цистаденомами, які отримали реабілітацію після операції за розробленою схемою.

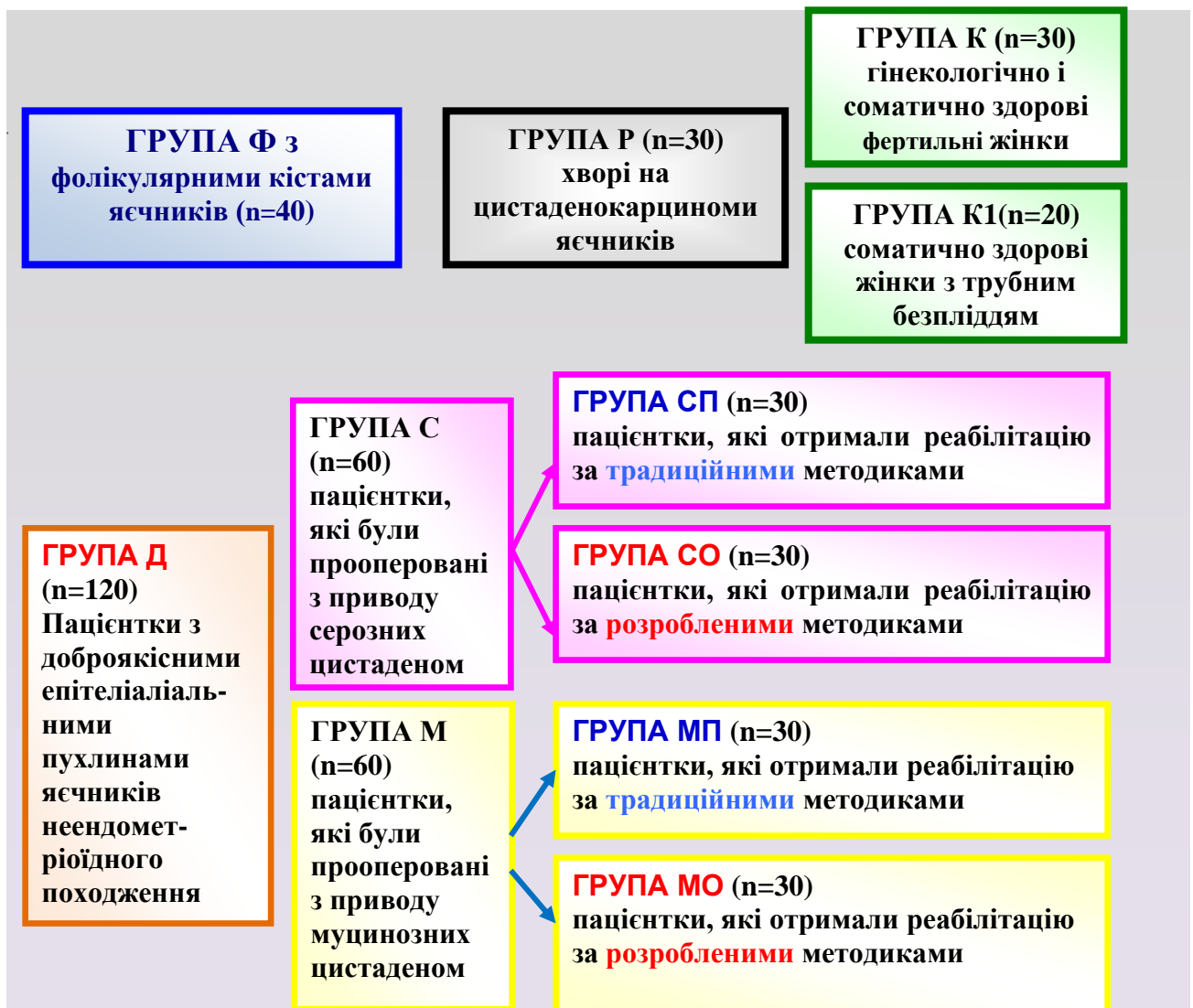


Рисунок 2.1 – Матеріал дослідження

Критерії включення в досліджувані групи з утвореннями яєчників: репродуктивний вік; гістологічно підтверджений діагноз фолікулярної кісти,

серозної цистаденоми, муцинозної цистаденоми, цистаденокарциноми неендометріюїдного походження. Критерії виключення: перекрути та розриви кістозних утворень; попередній прийом гормональних препаратів напередодні оперативного втручання; ендометріоз; метастази первинних пухлин іншого походження, попередня хіміотерапія.

2.2. Методи дослідження

У роботі застосовані клініко-анамнестичні, інструментальні (кольпоскопія, УЗД, доплерографія, МРТ, лапароскопія), імуноферментні методи, імунохімічні методи з електрохемілюмінісцентною детекцією, фотометричні, морфологічні, лектиногістохімічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження.

Клініко-анамнестичні методи. Нами детально вивчено скарги, гінекологічний, репродуктивний, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез усіх жінок.

Проведено оцінку масо-ростових даних з визначенням маси тіла, зросту та МЗІ за формулою [117]:

$$\text{МЗІ} = \frac{m}{h^2} \quad (2.1),$$

де m – маса тіла,

h – зріст.

В залежності від значення МЗІ всі жінки розподілені за конституціональною статуєю: астенічна статура – $\text{МЗІ} \leq 18 \text{ кг/м}^2$; нормостенічна статура – $18 \text{ кг/м}^2 < \text{МЗІ} < 25 \text{ кг/м}^2$; гіперстенічна статура – $\text{МЗІ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$.

Стан зовнішніх і внутрішніх статевих органів оцінювали при гінекологічному бімануальному дослідженні та огляді шийки матки у дзеркалах.

Усі жінки були повністю лабораторно обстежені.

При *інструментальному* обстеженні жінок ми застосовували кольпоскопію, ультразвукове дослідження, доплерографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ), лапароскопію.

Просту та розширену кольпоскопію виконували кольпоскопом Carl Zeiss Surgical GmbH150-FC (Німеччина). Матеріал для цитологічного дослідження екзо- та ендocerвікса забирали шпателем Ейра або спеціальною щіткою для взяття мазка. Взятий матеріал наносили на край предметного скла та легким рухом розмазували. Перед фарбуванням мазок підсушували на повітрі, фіксували у рідині Нікіфорова 15 хвил. Потім погружали у робочий розчин (розведення 1:4) готової фарби Романовського-Гімзи на 5-7 хвил., промивали дистильованою водою та висушували, вивчали за допомогою світлової мікроскопії.

УЗД та доплерографію проводили за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплеровським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажа та можливістю подальшої комп'ютерної обробки доплерограм. Дослідження проводили на 5-7-й день менструального циклу.

При УЗД матки і яєчників вимірювали їх розміри : $D_{1м}$ – довжина матки, $D_{2я}$ – товщина матки, $D_{3м}$ – ширина матки і $D_{1я}$ – довжина яєчника, $D_{2я}$ – товщина яєчника, $D_{3я}$ – ширина яєчника.

Кольорову доплерографію проводили з використанням енергетичного доплера зі спектральним аналізом кривої швидкості кровоплину за методикою. Оцінювали розташування судин, показники судинного опору, швидкості кровоплину, а також наявність дікротичної виїмки на початку діастоли, яка оцінювалася при якісному аналізі кривої швидкості кровоплину. Автоматично розраховувалися максимальна систолічна (V_{max}), кінцева діастолічна (V_{min}), середня максимальна швидкість (TA_{max}), середня систолічна швидкість (V_s), середня діастолічна швидкість (V_d) швидкості кровоплину, індекс резистентності (IP), індекс пульсативності (IP).

Магнітно-резонансну візуалізацію проводили на магнітно-резонансному томографі «Siemens 1.5Тл MAGNETOM Avanto» (Німеччина). МРТ у всіх випадках починали з оглядового знімка органів черевної порожнини і малого таза,

на якому первинно уточнювали стан сечовидільної системи, сечового міхура, матки і придатків, їх топографію і взаємне розташування.

Для візуалізації органів малого таза і черевної порожнини отримували T1 і T2 зважені зображення (33). При T1-33 рідинні структури мали низьку інтенсивність сигналу. Навпаки, ті ж структури на T2-33 були високоінтенсивними. T2-33 отримували за допомогою імпульсної послідовності Turbo SpinEcho з TR / TE = 5000-7600 / 96-136 мс в сагітальній, аксіальній і коронарній проекціях. Товщина зрізу варіювала від 0,3 до 0,6 см, поле зору – від 32 до 42 см. Виконували T2-33 в ортогональній аксіальній площині в послідовності HASTE (HalfFourier Acquisition SingleShot), з придушенням сигналу від жирової тканини і включенням в поле огляду тканин від тазової діафрагми до ниркових артерій для оцінки стану тазових і ретро-перитонеальних лімфатичних вузлів, а також стану очеревини. HASTE малосприйнятлива до рухових і дихальних артефактів, забезпечує високу роздільну здатність і контрастність паренхіми, м'яких тканин, чітко дозволяє оцінити судини і рідинні структури. При проведенні T2-33 в аксіальній і сагітальній площинах використовували дві смуги переднасичення з встановленням однієї на клітковину передньої черевної стінки, а іншої – на передньоверхній квадрант живота, що дозволяло запобігти появі артефактів, обумовлених кишковою перистальтикою, а також дзвенячого артефакту від жирової клітковини. Для отримання зображень в косо-фронтальній площині вісь збору даних встановлювали вздовж короткої осі тіла матки, а при її надмірному нахилі вперед – уздовж зв'язки, що підвішує яєчник.

Для підтвердження наявності вільної рідини (випіт, кісти) використовували режим магнітно-резонансної мієлографії (гідрографії). Для визначення рідинного компонента застосовували імпульсну послідовність FLASH (Fast Low Angle SingleShot) с TR / TE = 100-250 / 4,6 мсек і кутом відхилення 70-90 ° з отриманням T1-33.

Проводили контрастне посилення. Перед- і постконтрастні зображення доповнювали придушенням сигналу від жирової тканини; поле огляду при цьому мало включати обидва яєчники, матку та основні групи тазових лімфатичних

вузлів, що дозволяло додатково оцінити їх васкуляризацію і тим самим виявити супутні патологічні зміни. Використовували строго ідентичні параметри для отримання пре- і постконтрастних серій, щоб отримати можливість виконання субтракції, яка необхідна для оцінки ступеня контрастного посилення в осередках, які первинно мають короткий час T1-релаксації. При післяпроцесорній обробці оцінювали не тільки сам факт накопичення контрастного препарату в патологічному утворенні і характер його розподілу, а й відсоток накопичення, час пікового накопичення і форму кривої «інтенсивність сигналу – час».

Усі пацієнтки були прооперовані, діагноз був підтверджений гістологічно. Був проведений аналіз збігу результатів УЗД, МРТ та гістологічного дослідження.

Лапароскопічні втручання виконували за стандартною методикою апаратурою фірми "Karl Storz" (Німеччина) на 5-7-й день МЦ. Усім жінкам з доброякісними утвореннями були виконані органозберігальні втручання.

Під час лапароскопії оцінювали наявність об'ємних утворень яєчників, їх розміри, розташування, кількість камер, вміст, взаємовідносини з іншими органами черевної порожнини та малого тазу, вираженість злукового процесу, оцінювали стан печінки, шлунка, сальника, товстого та тонкого кишечника. Усім жінкам обстежених груп проводилася хромосальпінгоскопія розчином метиленового синього або індигокарміну при тугому наповненні маткових труб, що дозволяло оцінити їхню прохідність і рівень обструкції. У всіх випадках у обстежених жінок труби були прохідними.

Імуноферментні методи використовувалися для визначення в сироватці периферичної крові вільного тестостерону (Т) в сироватці периферичної крові за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу Nova Тес (Німеччина) на аналізаторі ELISA, а також для визначення стабільних метаболітів NO в таких біологічних рідинах, як периферична кров та інтракістозна рідина. В асептичних умовах периферична кров забиралася перед операцією, інтракістозна рідина – під час операції шляхом аспірації. Зібрані рідини центрифугували, зберігали при $t = -70^{\circ}\text{C}$ до проведення дослідження. Зразки інтракістозної рідини з примішками крові були виключені з дослідження.

Для визначення концентрації *стабільних метаболітів NO* ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3 = \text{NO}_x$) в біологічних рідинах був використаний метод В.А. Метельской, Н.Г. Гумановой [118]. Цей метод заснований на відновленні NO_3^- до NO_2^- хлоридом ванадію (III) з подальшим визначенням нітриту за допомогою реактиву Грісса (розчину сульфаніламідів і N-нафтилетилендіаміна дигідрохлориду в 30% крижаній оцтовій кислоті) в якості кольороутворюючого реагенту (дає малинове забарвлення при наявності NO в рідинах). До 0,2 мл досліджуваної проби доливали 0,4 мл етилового спирту для депротейнізації, центрифугували 20 хв. при 3000 об. / хв. Далі в кожному лунку мікропланшетного рідера додавали по 80 мкл супернатанту, 80 мкл хлориду ванадію і 80 мкл реактиву Грісса. Виміри проводилися на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 3200 (microplate reader) (Awareness technology Inc. Palm City, FL 34990, USA). Результати виражали в мкмоль/л.

Імунохімічні методи з електрохемілюмінесцентною детекцією застосовували для визначення онкомаркерів крові і гормонального профілю периферичної крові. Визначали в сироватці периферичної крові рівні лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), прогестерону (П); CA125, CA19-9, HE-4 за допомогою стандартних наборів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль). Кров для визначення перерахованих гормонів та онкомаркерів забиралися на 5–7-й день менструального циклу, центрифугувалася при 3000 обертів. Сироватка крові зберігалася при -20°C .

Фотометричні методи. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту вивчали за допомогою таких фотометричних методів, як спектрофотометричні та фотоелектроколориметричні. Для цього використовували спектрофотометр Genesys 10 UV виробництва «ThermoSpectronic» США і фотоелектричний фотометр КФК 3-01 (Росія).

Вивчали вміст таких оксидантів, як дієнові кон'югати (ДК) ненасичених жирних кислот в плазмі, малоновий діальдегід (МДА) в еритроцитах крові, перекисний гемоліз еритроцитів (ПГЕ). Зміст в плазмі крові ДК ненасичених

жирних кислот досліджували методом Z. Placer (1966) у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [119] при величині піка поглинання кон'югованих дієнових структур гідроперекисів ліпідів при довжині хвилі 233 нм. Рівень МДА в еритроцитах крові установлювали методом J.A. Knight (1988) [120]. При нагріванні у кислому середовищі частина продуктів ПОЛ, які належать до класу ендперекисів, розкладається з утворенням МДА. Взаємодія МДА з тіобарбітуровою кислотою веде до утворення забарвленого комплексу (рожевий колір). Екстинкцію МДА в еритроцитах крові реєстрували при довжині хвиль 532 нм і 590 нм. ПГЕ визначали калориметрично по екстинкції позаеритроцитарного гемоглобіну при порівнянні спонтанного лізису еритроцитарних мембран, викликаного водою і пероксидним окисленням ліпідів киснем повітря [121], оцінювали при довжині хвилі 540 нм.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації визначали *концентрацію МСМ* скринінговим методом Н.І. Габриелян і співавт. (1983) у модифікації А.Н. Ковалевського і співавт. (1989) [122], який заключається в осадженні крупних білкових молекул 15 % розчином трихлорацетової кислоти з наступним вимірюванням оптичної щільності супернатанту. Детекцію МСМ у супернатанті проводили при довжинах хвилі 238 нм для вивчення фракції, що вміщує амінопептиди, 254 нм – пептиди, 260 нм – нуклеотиди, 280 нм – ароматичні хромофори.

Для оцінки стану антиоксидантної системи досліджували *загальну антиокислювальну активність (ЗАОА)* плазми крові, активність ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Резерви антиоксидантного захисту крові в цілому оцінювали за показниками ЗАОА плазми методом Г.І. Клебанова та співавт. (1988) [123], який заснований на здатності плазми крові, яка аналізується, гальмувати накопичення активних продуктів тіобарбітурової кислоти в суспензії жовткових ліпопротеїдів, взятої в якості модельної системи вільнорадикального окислення. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 532 нм.

Визначення активності *СОД* проводили методом Fridovich в модифікації О.П. Макаревича і співавт. (1983) [124], який заснований на здатності ферменту

гальмувати реакцію аутоокислення адреналіну в адренохром при рН 10,2. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Принцип використаного в роботі методу спектрофотометричного вимірювання активності *каталази* в сироватці крові заснований на здатності перекису водню утворювати при взаємодії з розчином молібдену амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [125]. Екстинкцію розчину вимірювали при довжині хвилі 410 нм.

Визначали індекс балансу окислювальному і антиоксидантної систем (І) за формулою:

$$I = \text{МДА еритроцитів крові} / \text{ЗАОА плазми крові}$$

Вміст сироваткового *ретинолу (вітаміну А)* визначали методом флуоресцентної спектрометрії. Вітамін А екстрагували н-гексаном і проводили спектрофлюориметрію при довжині хвилі збудження 335 нм і флуоресценції 460 нм [126].

Вміст *α-токоферолу (вітаміну Е)* в сироватці крові визначали методом J.Вієру у модифікації Р.Ш.Кисилевич і співавт. (1972) [127]. Принцип методу заключається у кількісній спектрофотометричній оцінці утворення продукту взаємодії *α-токоферолу* з трьоххлористим залізом у присутності індикатору *α-діпіліділу*, який дає рожево-коричневе забарвлення. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 520 нм.

Визначення активності *церулоплазміну* у сироватці крові проводили методом Ревіна у модифікації С.В.Бестужева, В.Б.Колб шляхом вимірювання оптичної щільності продуктів окислювання *n-фенілендіаміну* при участі Цп після припинення ферментативної реакції додаванням фтористого натрію [121].

Концентрацію *сумарних нітрит-аніонів (NOx)* визначали з використанням реакції з реактивом Грися-Ілосвая [128, 129]. Кількісне визначення нітрит-аніонів (NO₂-) засновано на спектрофотометрії барвника, що утворюється у видимій і ультрафіолетовій частині спектру, так як азобарвник, який утворюється, має оптичну щільність, пропорційну концентрації нітрит-аніонів. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм.

Вміст *вільного L-аргініну* в сироватці крові визначали класичним методом Сакагучі [130], при якому утворюється стійкий кольоровий комплекс оранжево-червоного аргініну з α -нафтолом в присутності окислювача. Кількість аргініну розраховували користуючись калібрувальним графіком, складеним у відповідності до умов проведення дослідів і який являє собою криву залежності оптичної щільності від кількості аргініну.

При дослідженні стану *антиоксидантної глутатіонової каталітичної системи еритроцитів* визначали рівень відновленого глутатіону (GSH), активність глутатіон-S-трансферази (GST), глутатіонредуктази (GRD) і глутатіонпероксидази в гемолізаті еритроцитів, отриманому за загальноприйнятою методикою [131]. Концентрацію GSH визначали за реакцією з 5,5'-дітіобіс-2-нітробензойною кислотою [131]. Активність глутатіон-S-трансферази (GST) оцінювали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів міжвідновленим глутатионом і 1-хлор-2,4-динітробензолу [132]. Активність глутатіонредуктази (GRD) визначали за швидкістю зміни оптичної щільності при $\lambda = 340$ нм, обумовленого окисненням НАДФ • Н [2], глутатіонпероксидази (GPO) – по реакції взаємодії відновленого глутатіону з гідроперекісітрет-бутилом [133].

Морфологічні методи. Проведено гістологічне дослідження всіх отриманих операційних матеріалів від 190 хворих з утвореннями яєчників та біоптатів яєчників від 20 жінок контрольної групи Км з трубним безпліддям.

Видалені частини яєчників фіксувалися в 10%-му розчині нейтрального формаліну, заливалися в парафін. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 3-4 мкм, забарвлені гематоксиліном та еозином. Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження здійснювали авідін-біотин-пероксидазним методом за стандартною методикою.

При оцінці проліферативної активності за даними експресії *онкопротеїну Ki-67* оцінювали питому кількість позитивно забарвлених клітин з використанням кролячих моноклональних антитіл (МАТ) до Ki-67 (Clone SP6, code No. SP7 (RM-9106-S) «Thermo Scientific», США). Позитивним контролем з відомою імунореактивністю відповідних епітопів при фарбуванні тканин для Ki-67 була

тканина мигдалин. Пропуск первинного антитіла використовувався в якості негативного контролю. Неспецифічного фарбування виявлено не було.

Для оцінки експресії *iNOS* відібрані депарафінізовані, регідратовані зрізи нагрівали в мікрохвильовій печі в 0,01 М цитратному буфері (рН 6,0) протягом 30 хв. Активність ендогенної пероксидази блокували 3% перекисом водню протягом 10 хв, після чого промивали фізіологічним розчином, забуференим фосфатом. Зрізи інкубували протягом ночі при 4°C з анти-*iNOS* кролячими поліклональними антитілами (NOS2 C-19: sc-649, Santa Cruz Biotechnology, Німеччина). В якості кон'югата використовували авидин-біотин пероксидазний розчин (Dako Cytomation LSAB і система-HRP, Данія). Сигнал візуалізували з використанням діамінобензидину (Dako Cytomation Liquid DAB і субстрат Chromogen System, Dako, Данія). Зрізи контрастували гематоксилином Харріса, збезводнювали, очищали, і досліджували морфометрично. В якості позитивного контролю був використаний зразок шкіри з хронічним гранульоматозним запаленням. Інтенсивність експресії оцінювали напівкількісним методом: за відсутності експресії – «-», при сумнівній експресії – «±», при нормальному рівні експресії – «+» (відповідає контрольним значенням), при підвищеній експресії (збільшення щільності позитивних ділянок на 30–50%) – «++», при гіперекспресії (збільшення позитивних ділянок вдвічі) – «+++» [134].

Для виявлення *глікокон'югатів* використовували набір мічених пероксидазою лектинів різної вуглеводної специфічності. Лектини були виготовлені у лабораторії „Лектинотест” із сировини Карпатського регіону (Львів, Україна): LCA – лектин насіння сочевиці (*Lens culinaris lectin*) (специфічність - $\alpha\text{Man}>\alpha\text{Glc}$); WGA – зав'язків пшениці (*Triticum vulgare agglutinin*) ($\text{NAcDGlc}>\text{NAcNeu}$); LAL – кори золотого дощу (*Laburnum anagyroides lectin*) ($\alpha\text{L-Fuc}$); SBA – насіння сої (*Soy-bean agglutinin*) (NAcDGal); PNA – насіння арахіса (*Peanuts agglutinin*) ($\beta\text{-D-Gal-H}\rightarrow\text{3, DGal NAcD-Gal}$); HPA – виноградного слимака (*Helix pomatia agglutinin*) ($\alpha\text{NAcDGal, NAcGlc}$); SNA – кори бузини

чорної (*Sambucus nigra agglutinin*) (Neu 5AC/2 → 6Gal); VAL– омели (*Viscum album lectin*) (DGal).

Виготовлені гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопу Olympus BX-40. Фотозйомку здійснювали цифровим апаратом C200° ZOOM Olympus Dp-Soft.

Статистичні методи. На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції програмного пакету MS Excell 2010.

При статистичній обробці отриманих результатів використовували основні прийоми статистичного аналізу щодо біологічних і медичних досліджень. Використовували наступні методи статистики: варіаційна статистика, кореляційний аналіз, таблиці спряженості ознак, t- та χ^2 -критерій. Всі розрахунки статистичних критеріїв були виконані за допомогою пакету програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). У всіх процедурах статистичного аналізу при перевірці нульових гіпотез критичний рівень значимості p приймався на рівні 0,05.

Порівнювали групи Ф, С, М, Р, К; СО і СП; МО і МП; Д і К.

2.3. Характеристика досліджуваних груп хворих

Середній вік пацієток групи Д склав $30,13 \pm 0,34$ роки, і вірогідно з пацієтками груп Ф ($30,43 \pm 0,57$) років, С ($30,10 \pm 0,51$) років, М ($30,17 \pm 0,47$) років, Р ($31,57 \pm 0,64$) років і К ($31,00 \pm 0,45$) років не відрізнявся (табл. 2.1).

При вивченні скарг пацієток відмічено, що у 35,00% пацієток з серозними та у 28,33% з муцинозними цистаденомами захворювання мало безсимптомний перебіг. 65,00% хворих групи С і 71,67% осіб групи М мали скарги ($p > 0,05$) в основному на наявність болю, порушення менструальної і репродуктивної функції, диспареунію.

Характерною рисою больового синдрому при зазначених цистаденомах було переважання періодичних болів порівняно з постійними в 4,21 раза (ВШ= $7,32 \pm 0,34$; 95%ДІ 3,78-14,20) (табл. 2.2).

Таблиця 2.1 – Віковий розподіл в обстежених групах, $M \pm m$

Група	Середній вік, у роках
Д, n=120	30,13±0,34
С, n=60	30,10±0,51
СО, n=30	29,27±0,78
СП, n=30	30,93±0,61
М, n=60	30,17±0,47
МО, n=30	29,97±0,67
МП, n=30	30,37±0,68
Ф, n=40	30,43±0,57
Р, n=30	31,57±0,64
К, n=30	31,00±0,45

Примітка. Вірогідних статистичних відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$.

Таблиця 2.2 – Характер болю у обстежених жінок, n (P,%)

Група	Характер болю				
	тягнучий	різкий	постійний	періодичний	при фізичному навантаженні
Д, n=120	72(60,00) ^к	1(0,83)	14(11,67)	59(49,17) ^к	17(14,17)
С, n=60	37(61,67) ^{к,ф}	1(1,67)	6(10,00) ^ф	32(53,33) ^к	9(15,00)
СО, n=30	20(66,67) ^к	1(3,33)	4(13,33) ^к	17(56,67) ^к	4(10,00)
СП, n=30	17(56,67) ^к	0(0,00)	2(6,67)	15(50,00) ^к	5(16,67)
М, n=60	35(58,33) ^{к,ф}	0(0,00)	8(13,33) ^{к,ф}	27(45,00) ^к	8(13,33)
МО, n=30	16(53,33) ^к	0(0,00)	3(10,00)	13(43,33) ^к	5(16,67)
МП, n=30	19(63,33) ^к	0(0,00)	5(16,67) ^к	14(46,67) ^к	3(10,00)
Ф, n=40	11(27,50) ^{к,с,м,р}	0(0,00)	0(0,00) ^{к,с,м,р}	24(60,00) ^к	4(10,00)
Р, n=30	22(73,33) ^{к,ф}	2(6,67)	7(23,33) ^{к,ф}	22(73,33) ^к	5(16,67) ^к

Примітка. ^{к, с, м, ф, р} – статистично вірогідна різниця з показниками груп К, С, М, Ф, Р ($p < 0,05$).

Біль в переважній більшості випадків був незначної інтенсивності, лише 1,67% хворих скаржилися на різкий біль ($p > 0,05$).

8,33% пацієток групи С і 6,61% ($p > 0,05$) групи М вказували на нерегулярність менструального циклу; відповідно 5,00% і 1,67% – на періодичну

субфебрильну температуру; 0,00% і 3,33% – на часте сечовипускання; 33,33% та 35,00% – на безпліддя. Єдиною відмінною скаргою між жінками з серозними та муцинозними цистаденомами була наявність збільшення живота (6,67% проти 36,67%, $p < 0,01$; ВШ=8,11±0,58; 95%ДИ: 2,59-25,40).

Середня маса тіла у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами була 59,67±1,00 кг; середній зріст – 1,63±0,01 м; середній ІМТ– 22,52±0,39 кг/м². Розподіл середніх показників маси тіла, росту, ІМТ і конституціональної статури в досліджуваних групах С, М, Ф, Р, К, СО і СП, МО і МП був гомогенним (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл антропометричних даних досліджуваних пацієнток

Група	Середня маса тіла, М±m, кг	Середній зріст, М±m, м	Середній ІМТ, М±m, кг/м ²	Розподіл жінок за конституційною статурою n (%)		
				астенічна	нормостенічна	гіперстенічна
Д, n=120	59,67±1,00	1,63±0,01	22,52±0,39	12(10,00)	81(67,50)	27(22,50)
С, n=60	61,58±1,25	1,64±0,01	23,05±0,49	2(3,33)	43(71,67)	15(25,00)
СО, n=30	61,47±1,52	1,64±0,01	23,02±0,70	0(0,00)	24(80,00)	6(20,00)
СП, n=30	61,70±2,02	1,63±0,01	23,07±0,69	2(6,67)	19(63,33)	9(30,00)
М, n=60	57,75±1,53	1,62±0,01	22,00±0,62	10(16,67)	38(63,33)	12(20,00)
МО, n=30	55,57±1,91	1,63±0,01	20,86±0,57	5(16,67)	23(76,67)	2(6,67)
МП, n=30	59,93±2,35	1,62±0,02	23,14±1,06	5(16,67)	15(50,00)	10(33,33)
Ф, n=40	59,35±1,65	1,63±0,01	22,34±0,72	6(15,00)	26(65,00)	8(20,00)
Р, n=30	61,63±1,98	1,67±0,01	21,95±0,60	3(10,00)	25(83,33)	2(6,67)
К, n=30	60,17±2,32	1,63±0,01	22,64±0,75	1(3,33)	23(76,67)	6(20,00)
Примітка. Вірогідних статистичних відмінностей між групами не виявлено, $p > 0,05$.						

При вивченні становлення і характеристики менструальної функції виявлено, що середній вік менархе у пацієнток з серозними цистаденомами був менший, ніж з муцинозними – 12,72±0,12 проти 13,37±0,16 років ($p < 0,01$) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Характеристика менструального циклу у досліджуваних жінок,
M±m

Група	Вік менархе, у роках	Середня тривалість менструації, у днях	Середня тривалість МЦ, у днях
Д, n=120	13,04±0,11	5,04±0,10	29,38±0,35
С, n=60	12,72±0,12 ^{М,Р}	4,92±0,14	29,30±0,52
СО, n=30	12,70±0,15	4,97±0,15	29,23±0,58
СП, n=30	12,73±0,20	4,87±0,23	29,37±0,88
М, n=60	13,37±0,16 ^{К,С}	5,17±0,14	29,45±0,46
МО, n=30	13,37±0,18 ^К	5,23±0,21	29,97±0,87
МП, n=30	13,37±0,27 ^К	5,10±0,20	28,93±0,30
Ф, n=40	12,93±0,18	5,03±0,22	27,85±0,59
Р, n=30	13,27±0,20 ^{К,С}	5,30±0,21	29,90±0,67
К, n=30	12,73±0,16	5,30±0,23	28,67±0,34

Примітка. ^{К, С, М, Р} – статистично вірогідна різниця з показниками груп К, С, М, Р (p<0,05).

Не спостерігалось вірогідних відмінностей між групами С і М стосовно тривалості менструацій (4,92±0,14 проти 5,17±0,14 днів) і менструального циклу (29,30±0,52 проти 29,45±0,46 днів); розподілу осіб зі скудними (0,00% проти 3,33%), помірними (71,19% проти 73,33%) та рясними (28,81% проти 23,33%) менструаціями; болісними (36,67% проти 30,00%) та безболісними (63,33% проти 70,00%) менструаціями (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Характеристика менструацій у досліджуваних жінок, n (P±p,%)

Група	Болісні	Скудні	Помірні	Рясні
1	2	3	4	5
Д, n=120	40(33,33)	3(2,50)	86(71,67)	31(25,83)
С, n=60	22(36,67)	1(1,67)	42(70,00)	17(28,33)
СО, n=30	10(33,33)	1(3,33)	23(76,67)	6(20,00)

Продовження табл. 2.5

Таблиця 2.5 – Характеристика менструацій у досліджуваних жінок, n (%)

1	2	3	4	5
Д, n=120	40(33,33)	3(2,50)	86(71,67)	31(25,83)
С, n=60	22(36,67)	1(1,67)	42(70,00)	17(28,33)
СО, n=30	10(33,33)	1(3,33)	23(76,67)	6(20,00)
СП, n=30	12(40,00)	0(0,00)	19(63,33)	11(36,67)
М, n=60	18(30,00)	2(3,33)	44(73,33)	14(23,33)
МО, n=30	7(23,33)	1(3,33)	20(66,67)	9(30,00)
МП, n=30	11(36,67)	1(3,33)	24(80,00)	5(16,67)
Ф, n=40	18(45,00)	1(2,50)	27(67,50)	12(30,00)
Р, n=30	11(36,67)	3(10,00)	22(73,33)	5(16,67)
К, n=30	13(43,33)	0(0,00)	23(76,67)	7(23,33)
Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено, $p>0,05$.				

Вік початку статевого життя в обстежених клінічних групах не мав вірогідних відмінностей і склав у жінок групи С – $18,62\pm 0,26$, групи М – $18,38\pm 0,29$ років ($p>0,05$) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Вік статевого дебюту у пацієток обстежених груп, $M\pm m$, у роках

Група	Вік статевого дебюту
Д, n=120	$18,50\pm 0,20$
С, n=60	$18,62\pm 0,26$
СО, n=30	$18,30\pm 0,36$
СП, n=30	$18,93\pm 0,38$
М, n=60	$18,38\pm 0,29$
МО, n=30	$17,83\pm 0,42$
МП, n=30	$18,93\pm 0,40$
Ф, n=40	$18,48\pm 0,33$
Р, n=30	$18,72\pm 0,34$
К, n=30	$17,90\pm 0,36$
Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено, $p>0,05$.	

60,00% жінок з серозними цистаденомами яєчників і 56,67% з муцинозними цистаденомами використовували контрацепцію ($p>0,05$), при цьому перевагу віддавали бар'єрним методам (40,00% і 37,00%) (табл. 2.7). Гормональний вид контрацепції застосовували відповідно лише 3,3% і 5,00% осіб ($p>0,05$).

Таблиця 2.7 – Характер контрацептивної поведінки обстежених жінок, n (%)

Група	Використання контрацепції	Ритм-метод	Бар'єрний метод	ВМС	Перерваний статевий акт	КОК
Д, n=120	70(58,33)	9(7,50)	43(35,83)	7(5,83)	15(12,50)	5(4,17)
С, n=60	36(60,00)	3(5,00)	24(40,00)	2(3,33)	6(10,00)	2(3,33)
СО, n=30	20(66,67)	2(6,67)	16(53,33)	1(3,33)	1(3,33)	1(3,33)
СП, n=30	16(53,33)	1(3,33)	8(26,67)	1(3,33)	5(16,67)	1(3,33)
М, n=60	34(56,67)	6(10,00)	19(31,67)	5(8,33)	9(15,00)	3(5,00)
МО, n=30	15(50,00)	3(10,00)	8(26,67)	3(10,00)	5(16,67)	1(3,33)
МП, n=30	19(63,33)	3(10,00)	11(36,67)	2(6,67)	4(13,33)	2(6,67)
Ф, n=40	28(70,00)	2(5,00)	12(30,00)	6(15,00)	5(12,50)	5(12,50)
Р, n=30	21(70,00)	4(13,33)	11(36,67)	3(10,00)	3(10,00)	2(6,67)
К, n=30	21(70,00)	4(13,33)	12(40,00)	3(10,00)	3(10,00)	1(3,33)

Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено, $p>0,05$.

Серед жінок групи С первинне безпліддя мали 28,33% жінок і вторинне – 5,0%, серед осіб групи М – 28,33% і 6,67% (табл. 2.8). Тривалість безпліддя відповідно склала $5,45\pm 0,36$ і $5,48\pm 0,39$ років ($p>0,05$).

Таблиця 2.8 – Вид безпліддя та його тривалість у обстежених жінок

Група	Кількість жінок з безпліддям, n (%)	Кількість жінок з первинним безпліддям, n (%)	Кількість жінок з вторинним безпліддям, n (%)	Середня тривалість безпліддя, М±m, у роках
Д, n=120	41(34,17) ^к	34(28,33) ^к	7(5,83)	5,46±0,26
С, n=60	20(33,33) ^к	17(28,33) ^к	3(5,00)	5,45±0,36
СО, n=30	8(26,67) ^к	5(16,67) ^к	2(6,67)	4,13±0,45
СП, n=30	12(40,00) ^к	12(40,00) ^к	1(3,33)	6,33±0,51
М, n=60	21(35,00) ^к	17(28,33) ^к	4(6,67)	5,48±0,39
МО, n=30	12(40,00) ^к	10(33,33) ^к	2(6,67)	4,83±0,47
МП, n=30	9(30,00) ^к	7(23,33) ^к	2(6,67)	6,33±0,64
Ф, n=40	7(17,50) ^к	2(5,00)	5(12,50)	5,38±0,51
Р, n=30	5(16,67) ^к	4(13,33) ^к	1(3,33)	4,40±0,42

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з групою К (p<0,05).

Жінки з серозними цистаденомами яєчників мали вагітності у 43,33% випадках, з муцинозними – у 53,33% ; штучні аборти – у 36,67% і у 32,20% ; мимовільні аборти – у 6,67% і у 10,00% ; пологи – у 36,67% і у 44,07% (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Наявність вагітностей в анамнезі досліджуваних жінок

Група	Кількість жінок з вагітностями в анамнезі, n (%)	Середня кількість вагітностей, М±m
Д, n=120	58(48,33) ^к	1,28±0,16
С, n=60	26 (43,33) ^{к,р}	1,25±0,24
СО, n=30	14 (46,67) ^к	0,97±0,24
СП, n=30	12 (40,00) ^к	1,53±0,41
М, n=60	32 (53,33) ^к	1,32±0,22
МО, n=30	12 (40,00) ^к	1,13±0,31
МП, n=30	20 (66,67) ^к	1,50±0,32
Ф, n=40	25 (62,50) ^к	1,88±0,37
Р, n=30	20 (66,67) ^{к,с}	2,17±0,43
К, n=30	30(100)	1,57±0,14

Примітка. ^{к, с, р} – статистично вірогідна відмінність з групою К , С, Р (p<0,05).

Середня кількість вагітностей на одну пацієнтку відповідно склала $1,25 \pm 0,24$ і $1,32 \pm 0,22$; штучних абортів – $0,78 \pm 0,18$ і $0,65 \pm 0,16$; викиднів – $0,07 \pm 0,03$ і $0,13 \pm 0,06$; пологів – $0,37 \pm 0,06$ і $0,53 \pm 0,09$ (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Репродуктивний анамнез досліджуваних жінок

Група	Кількість жінок зі штучними абортами, n (P,%)	Середня кількість штучних абортів, $M \pm m$	Кількість жінок з мимовільними абортами, n (P,%)	Середня кількість мимовільних абортів, $M \pm m$	Кількість жінок з пологами, n (P,%)	Середня кількість пологів, $M \pm m$
Д, n=120	41(34,45)	$0,72 \pm 0,12$	10(8,33)	$0,10 \pm 0,03$	48(40,34) ^к	$0,45 \pm 0,06$ ^к
С, n=60	22(36,67)	$0,78 \pm 0,18$	4(6,67)	$0,07 \pm 0,03$	22(36,67) ^к	$0,37 \pm 0,06$ ^к
СО, n=30	11(36,67)	$0,50 \pm 0,16$	2(6,67)	$0,07 \pm 0,05$	11(36,67) ^к	$0,37 \pm 0,09$ ^к
СП, n=30	11(36,67)	$1,07 \pm 0,32$	2(6,67)	$0,07 \pm 0,05$	11(36,67) ^к	$0,37 \pm 0,09$ ^к
М, n=60	19(32,20)	$0,65 \pm 0,16$	6(10,00)	$0,13 \pm 0,06$	26(44,07) ^к	$0,53 \pm 0,09$
МО, n=30	9(30,00)	$0,60 \pm 0,21$	1(3,33)	$0,07 \pm 0,07$	9(31,03) ^к	$0,47 \pm 0,15$ ^к
МП, n=30	10(34,48)	$0,70 \pm 0,25$	5(16,67)	$0,20 \pm 0,09$	17(56,67) ^к	$0,60 \pm 0,10$ ^к
Ф, n=40	19(47,50)	$1,15 \pm 0,28$	3(7,50)	$0,08 \pm 0,04$	15(37,50) ^к	$0,55 \pm 0,12$ ^к
Р, n=30	15(50,00)	$1,30 \pm 0,332$	2(6,67)	$0,07 \pm 0,05$	18(60,00) ^к	$0,77 \pm 0,13$ ^к
К, n=30	7(23,33)	$0,47 \pm 0,16$	0(0,00)	$0,00 \pm 0,00$	26(86,67)	$1,10 \pm 0,11$

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з групою К ($p < 0,05$).

Урогенітальні інфекції і бактеріальний вагіноз в 1,20 раза частіше мали в анамнезі жінки с серозними цистаденомами, ніж з муцинозними – 53,33% проти 26,67% осіб ($p < 0,01$) (табл. 2.11). Вірогідної різниці в наявності в анамнезі хламідіозу (20,00% проти 13,33%), уреоплазмозу (23,33% проти 11,67%), трихомоніазу (3,33% проти 1,67%) не відмічалось, але бактеріальний вагіноз спостерігали частіше в 2,29 рази у жінок групи С, ніж групи М – 26,67% проти 11,67%, $p < 0,04$.

Таблиця 2.11 – Наявність урогенітальних інфекцій та бактеріального вагінозу в анамнезі пацієнток обстежених груп, n (P,%)

Група	Наявність урогенітальних інфекцій	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Трихомоніаз	Гонорея	Бактеріальний вагіноз
Д, n=120	48(40,00) ^к	20(16,67)	21(17,50) ^к	3(2,50)	3(2,50)	23(19,17) ^к
С, n=60	32(53,33) ^к	12(20,00) ^к	14(23,33) ^к	2(3,33)	0(0,00)	16(26,67) ^к
СО, n=30	17(56,67) ^к	6(20,00) ^к	7(23,33) ^к	2(6,67)	0(0,00)	8(26,67) ^к
СП, n=30	15(50,00) ^к	6(20,00) ^к	7(23,33)	0(0,00)	0(0,00)	8(26,67) ^к
М, n=60	16(26,67) ^к	8(13,33)	7(11,67)	1(1,67)	3(5,00)	7(11,67)
МО, n=30	8(26,67) ^к	4(13,33)	3(10,00)	1(3,33)	2(6,67)	3(10,00)
МП, n=30	8(26,67) ^к	4(13,33)	4(13,33)	0(0,00)	1(3,33)	4(13,33)
Ф, n=40	24(60,00) ^к	12(30,00) ^к	14(35,00) ^к	1(2,50)	0(0,00)	9(22,50) ^к
Р, n=30	8(26,67) ^к	3(10,00)	4(13,33)	1(3,33)	0(0,00)	5(16,67)
Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з групою К (p<0,05).						

48,33% осіб з серозними цистаденомами і 51,67% з муцинозними мали супутню гінекологічну захворюваність, розподіл якої в обстежених групах з утвореннями яєчників був однорідним (табл. 2.12): хронічний аднексит – 11,67% і 15,00% випадків; лейоміома матки – 0,00% і 5,00%; СПКЯ – 6,67% і 15,00% ; гіперплазія ендометрія – у 11,67% і 11,67% (табл. 2.12).

41,67% пацієнток групи С і 48,33% групи М хворіли на супутні соматичні захворювання: серцево-судинної системи (25,00% і 25,00%); дихальної (1,67% і 0,00%); шлунково-кишкової (6,67% і 20,00%); жовчевидільної (8,33% і 16,67%); сечовидільної (11,67% і 5,00%); розподіл яких в групах був однорідним. У жінок з муцинозними цистаденомами вірогідно частіше, ніж у пацієнток з серозними зустрічався хронічний гастрит (20,00% проти 3,33%, p<0,01); захворювання печінки (16,67% проти 5,00%, p<0,04); хронічний коліт (16,67% проти 0,00%, p<0,01) (табл. 2.13).

Таблиця 2.12 – Гінекологічні захворювання у досліджуваних пацієнток, n (P,%)

Група	Фонові захворювання шийки матки	Хронічний аднексит	Лейоміома матки	Гіперпластичні процеси ендометрія	СПКЯ
Д, n=120	27(22,50)	16(13,33) ^к	3(2,50)	14(11,67) ^к	13(10,83)
С, n=60	13(21,67)	7(11,67) ^к	0(0,00)	7(11,67) ^к	4(6,67)
СО, n=30	7(23,33)	5(16,67) ^к	0(0,00)	4(13,33) ^к	2(6,67)
СП, n=30	6(20,00)	2(6,67)	0(0,00)	3(10,00)	2(6,67)
М, n=60	14(23,33)	9(15,00) ^к	3(5,00)	7(11,67) ^к	9(15,00) ^к
МО, n=30	8(26,67)	4(13,33) ^к	2(6,67)	3(10,00)	6(20,00) ^к
МП, n=30	6(20,00)	5(16,67) ^к	1(3,33)	4(13,33) ^к	3(10,00)
Ф, n=40	10(25,00)	8(20,00) ^к	2(5,00)	6(15,00) ^к	3(7,50)
Р, n=30	7(23,33)	7(23,33) ^к	2(6,67)	7(23,33) ^к	4(13,33) ^к
К, n=30	5(16,67)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з групою К (p<0,05).

Таблиця 2.13 – Соматичні захворювання у пацієнток досліджуваних груп, n (P,%)

Група	Захворювання систем організму					
	наявність	серцево-судинної	дихальної	шлункково-кишкової	жовчовидільної	сечовидільної
Д, n=120	54(45,00) ^к	30(25,00) ^к	1(0,83)	16(13,33) ^к	15(12,50) ^к	10(8,33)
С, n=60	25(41,67) ^к	15(25,00) ^к	1(1,67)	4(6,67) ^м	5(8,33)	7(11,67) ^к
СО, n=30	15(50,00) ^к	9(30,00) ^к	0(0,00)	2(6,67)	3(10,00)	5(16,67) ^к
СП, n=30	10(33,33) ^к	6(20,00) ^к	1(3,33)	2(6,67)	2(6,67)	2(6,67)
М, n=60	29(48,33) ^к	15(25,00) ^к	0(0,00)	12(20,00) _{к,с,ф}	10(16,67) ^к	3(5,00)
МО, n=30	15(50,00) ^к	8(26,67) ^к	0(0,00)	7(23,33) ^к	4(13,33)	1(3,33)
МП, n=30	14(46,67) ^к	7(23,33) ^к	0(0,00)	5(16,67) ^к	6(20,00) ^к	2(6,67)
Ф, n=30	17(42,50) ^к	4(10,00)	1(2,50)	1(2,50) ^м	6(15,00) ^к	2(5,00)
Р, n=30	11(36,67) ^к	4(13,33) ^к	0(0,00)	4(13,33) ^к	4(13,33) ^к	0(0,00)
К, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примітка. ^{к, с, м, ф} – статистично вірогідна відмінність з групою К, С, М, Ф (p<0,05).

При проведенні УЗД органів малого тазу середні розміри маток і М-ехо в обстежених групах не відрізнялися (табл. 2.14).

Таблиця 2.14 – Дані утерометрії за даними ультразвукового дослідження, $M \pm m$

Група	Д1, у см	Д2, у см	Д3, у см	М-ехо, у мм
Д, n=120	4,95±0,07	3,62±0,07	4,74±0,32	7,08±0,22
С, n=60	4,97±0,11	3,64±0,10	4,43±0,10	7,07±0,27
СО, n=30	5,08±0,13	3,74±0,12	4,54±0,14	7,27±0,42
СП, n=30	4,85±0,17	3,54±0,16	4,31±0,15	6,87±0,34
М, n=60	4,93±0,09	3,60±0,10	5,05±0,64	7,10±0,34
МО, n=30	4,76±0,14	3,51±0,13	4,15±0,13	6,27±0,34
МП, n=30	5,10±0,12	3,69±0,14	5,96±1,26	7,93±0,56
Ф, n=40	5,15±0,15	3,65±0,12	4,59±0,17	6,78±0,55
Р, n=30	5,53±0,09	3,72±0,11	4,82±0,12	5,78±0,30
К, n=30	4,83±0,09	3,51±0,07	4,06±0,10	5,17±0,49
Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$).				

Таким чином, за віковим розподілом, основними анамнестичними характеристиками, структурою і ступенем обтяженості інфекційного, соматичного, гінекологічного й акушерського анамнезу, антропометричними даними; розмірами маток групи С, М, Ф, Р, К; СО і СП; МО і МП; були однорідні, що свідчило про можливість об'єктивізувати наступні порівняльні дослідження.

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що клінічні прояви відмічають 65,00 % пацієток з серозними і 71,67 % з муцинозними цистаденомами: у більшості випадків це незначної інтенсивності, в 4,41 раза частіше періодичний, ніж постійний біль (65,00 % і 71,67 %); нерегулярний менструальний цикл (8,33 % і 6,61 %); безпліддя (33,33 % і 35,00 %). У пацієток з муцинозними цистаденомами пізніше настає менархе ($13,37 \pm 0,16$) проти ($12,72 \pm 0,12$) років, $p < 0,01$; у 5,50 разів частіше ($p < 0,01$) реєструється збільшення живота; в 2,29 рази ($p < 0,04$) рідше зустрічається в анамнезі бактеріальний вагіноз і частіше такі соматичні захворювання, як хронічний гастрит в 6,01 ($p < 0,01$) і

захворювання печінки – в 3,33 рази ($p < 0,04$); у 16,67% ($p < 0,01$) випадків буває хронічний коліт.

2.4. Методи відновлення саногенезу у обстежених пацієнток

У післяопераційному періоді прооперовані жінки груп СО та МО отримували протягом 3 місяців КОК, а також препарати з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіон в капсулах по 250 мг один раз на добу протягом місяця (Гепавал; «Валартин фарма» (Україна)); L-аргінін - прийом per os 4,2% розчину по 25 мл 3 рази на день 20 днів (тівортін, ТОВ "Юрія-Фарм" (Україна)); при зниженому рівні сироваткового церулоплазміну (Біоцерулін® ВАТ "Біофарма", Україна) – розчин 100 мг церулоплазміну у 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину, щоденно або через день, на курс лікування – 5 ін'єкцій; капсули, які вміщують вітамін А 100 000 МО і вітамін Е 100 мг (АЕвіт; «Київський вітамінний завод» (Україна), по одній 1 раз на добу протягом місяця.

Прооперовані жінки груп СП і МП велися в післяопераційному періоді відповідно наказу № 417 МОЗ України від 15.07.2011 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги».

РОЗДІЛ 3

ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

Основна мета при діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників – це виключення малігнізації утворень. З цією метою ми використовували визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів, УЗД і МРТ.

3.1. Онкомаркери в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників

Рівні онкомаркерів СА 125, СА 19-9, СЕА і НЕ-4 у жінок з серозними (24,99±1,77 Од/мл; 22,90±1,80 Од/мл; 2,88±0,25 нг/мл; 45,17±1,57 пмоль/л) та муцинозними (17,13±1,10 Од/мл; 28,82±1,90 Од/мл; 3,77±0,67 нг/мл; 43,05±2,06 пмоль/л) цистаденомами були в межах референтних значень (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Рівні онкомаркерів у сироватці крові обстежених хворих (M±m)

Група	СА-125, Од/мл	СА 19-9, Од/мл	СЕА, нг/мл	НЕ-4, пмоль/л
Ф, n=40	7,32±1,13 ^{к,м,р}	8,77±1,25 ^{к с м,р}	1,68±0,21 ^{с,м,р}	28,84±2,12 ^{к,с,м,р}
С, n=60	24,99±1,77 ^{к,м,р}	22,90±1,80 ^{к,ф,м,р}	2,88±0,25 ^{к,ф,р}	45,17±1,57 ^{к,ф,м,р}
М, n=60	17,13±1,10 к,ф,с,р	28,82±1,90 к,ф,с,р	3,77±0,67 к,ф,р	43,05±2,06 к,ф,с,р
Р, n=30	137,98±3,80 к,ф,с,м	51,16±2,36 к,ф,с,м	10,92±0,43 к,ф,с,м	101,16±3,32 к,ф,с,м
К, n=30	6,47±0,88 ^{ф,с,м,р}	11,29±0,97 ^{ф,с,м,р}	1,69±0,32 ^{ф,с,м,р}	14,96±0,45 ^{ф,с,м,р}
<i>Норма</i>	<i>0-35</i>	<i>0-37</i>	<i>0-5</i>	<i>0-70</i>
Примітка. ф, с, м, р, к – вірогідна різниця з групами Ф, С, М, Р, К (p<0,05).				

Таким чином, рівні онкомаркерів у пацієток з доброякісними епітеліальними цистаденомами були в межах референтних норм. Визначення їх не

несе діагностичного навантаження і потрібне лише для виключення малігнізації утворень.

3.2. Ультразвукове дослідження в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників

За даними оваріометрії, усі розміри яєчників досліджуваних груп з оваріальним утвореннями перевищували такі в контролі, але не мали вірогідної різниці поміж собою (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Дані оваріометрії за даними ультразвукового дослідження, $M \pm m$

Група	Розміри яєчників, у см					
	Д1п	Д1л	Д2п	Д2л	Д3п	Д3л
Д, n=120	8,11±0,56 ^к	6,92±0,53 ^к	7,50±0,56 ^к	6,22±0,52 ^к	7,10±0,56 ^к	5,75±0,49 ^к
С, n=60	6,61±0,64 ^к	6,26±0,45 ^к	5,90±0,64 ^к	5,75±0,45 ^к	5,51±0,62 ^к	5,39±0,48 ^к
СО, n=30	6,96±1,01 ^к	6,03±0,54 ^к	6,17±0,98 ^к	5,50±0,56 ^к	5,84±1,00 ^к	5,03±0,57 ^к
СП, n=30	6,27±0,82 ^к	6,50±0,74 ^к	5,64±0,84 ^к	6,01±0,70 ^к	5,20±0,75 ^к	5,78±0,79 ^к
М, n=60	9,53±0,88 ^к	7,57±0,95 ^к	9,03±0,88 ^к	6,68±0,94 ^к	8,60±0,90 ^к	6,10±0,86 ^к
МО, n=30	8,00±0,94 ^к	7,23±1,19 ^к	7,24±0,88 ^к	6,57±1,24 ^к	6,89±0,97 ^к	5,71±1,08 ^к
МП, n=30	11,05±1,45 ^к	7,90±1,51 ^к	10,82±1,46 ^к	6,79±1,42 ^к	10,31±1,46 ^к	6,50±1,36 ^к
Ф, n=40	6,45±0,70 ^к	5,91±0,52 ^к	5,77±0,68 ^к	5,41±0,63 ^к	5,43±0,67 ^к	4,76±0,58 ^к
Р, n=30	7,40±0,73 ^к	7,26±0,61 ^к	6,93±0,80 ^к	6,67±0,68 ^к	6,48±0,82 ^к	6,14±0,65 ^к
К, n=30	3,19±0,08	3,12±0,08	1,98±0,08	1,83±0,06	1,89±0,08	1,74±0,06
Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з групою К (p<0,05).						

При аналізі розмірів самих утворень виявлено, що найбільший діаметр в яєчниках досліджуваних жінок, за даними УЗД, мали муцинозні цистаденоми (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Середній найбільший діаметр кістозних утворень в яєчниках досліджуваних жінок за даними ультразвукового дослідження, $M \pm m$, у см

Група	Правий яєчник	Лівий яєчник
Д, n=120	10,45±0,64	9,08±0,57
С, n=60	8,09±0,73 ^м	7,33±0,43 ^м
СО, n=30	8,29±1,16	7,09±0,48
СП, n=30	7,88±0,93	7,56±0,72
М, n=60	12,34±0,97 ^{с, ф, р}	11,63±1,08 ^{с, ф, р}
МО, n=30	11,16±1,25	10,57±1,48
МП, n=30	13,36±1,48	13,10±1,62
Ф, n=40	6,64±0,67 ^м	7,52±0,62 ^м
Р, n=30	7,65±0,80 ^м	8,00±0,51 ^м

Примітка. ^{к, с, м, ф, р} – статистично вірогідна відмінність з групою К, С, М, Ф, Р (p<0,05).

Середній найбільший діаметр муцинозних цистаденом в правому яєчнику досліджуваних жінок вірогідно перевищував такий серозних цистаденом в 1,53 раза, фолікулярних кіст – в 1,86, цистаденокарцином – в 1,61, в лівому яєчнику відповідно – в 1,59; в 1,55; в 1,45 раза.

Розміри кістозних утворень в яєчниках в групах СО і СП, МО і МП вірогідно не відрізнялися.

Найбільший діаметр серозних цистаденом у досліджуваних жінок за даними УЗД варіював від 3 до 28 см і у середньому дорівнював в правому яєчнику (8,09±0,73) см, в лівому – (7,33±0,43) см. У 30,00% жінок діаметр серозних цистаденом не перевищував 7 см, у 66,67% був від 7 до 15 см, у 3,33% – понад 15 см.

Серозні цистаденоми зазвичай були представлені однокамерними круглої або рідко овальної форми кістозними утворами з тонкою стінкою (менше 3 мм)

переважно з анехогенним вмістом. У 86,67% пацієток це були монолатеральні утворення, у 13,33% – білатеральні. Серозні цистаденоми зустрічалися праворуч у 46,67% випадків, ліворуч – у 53,33%. У 25,00% жінок вони були багатокамерними, але в основному (75,00%) – однокамерними утвореннями. В багатокамерних серозних цистаденомах кількість камер варіювала від 2 до 12, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $1,27 \pm 0,07$, в лівому – $1,31 \pm 0,09$. Товщина перетинок між камерами дорівнювала 1-2 мм.

Діаметр муцинозних цистаденом варіював від 2,5 до 35 см і в середньому дорівнював в правому яєчнику ($12,34 \pm 0,97$) см і в лівому – ($11,63 \pm 1,08$) см. У 18,33% жінок розміри утворень були до 7 см, у 55,00% – від 7 до 15 см і у 26,67% – понад 15 см. Муцинозні цистаденоми були переважно монолатеральними (93,33%), а не білатеральними (6,67%). У більшій половині (55,00%) жінок це були багатокамерні ураження з тонкою стінкою, з відсутністю твердих компонентів. В багатокамерних муцинозних цистаденомах у 55,00% жінок кількість камер варіювала від 2 до 11, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $2,51 \pm 0,20$, в лівому – $3,00 \pm 0,27$.

При наявності багатокамерності і потовщенні перетинок, пристінних та інтракістозних включеннях для диференційної діагностики з малігнізованими утвореннями застосовували кольорову та спектральну доплерографію. Особливу увагу приділяли виявленню патологічних судин в центральних розташованих перетинках і в папілярних розростаннях, аналізували декілька різних областей.

При проведенні доплерографії досліджували наявність кровоплину в стінці кістозного утворення в папілярних розростаннях та перетинках, кількісні показники швидкості і опору кровоплину, розташування і щільність розташування судинних елементів. Судинні елементи в стінці кістозних утворень виявлялися в фолікулярних кістах в 55,00 % випадків, тоді як при серозних цистаденомах в 81,67%, муцинозних цистаденомах – в 90,00% і при цистаденокарциномах – в 93,33% (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Характеристики кровоплину в стінці кістозних утворень
яєчників

Група	V _{max} , у см/с, M±m	V _{min} , у см/с, M±m	TA _{max} , у см/с, M±m	V _d , у см/с, M±m	П	IP
Ф, n=40	11,12±0,22 м,р,с	5,32±0,29 м,р,с	6,84±0,17 м,р,с	5,98±0,19 м,р,с	1,02±0,03 м,р,с	0,65±0,02 м,р
С, n=60	11,55±0,34 ф,м,р	5,98±0,27 ф,м,р	8,73±0,64 ф,м,р	4,33±0,18 ф,м,р	0,93±0,04 ф,м,р	0,63±0,02 м,р
М, n=60	18,22±0,32 ф,с,р	8,16±0,12 ф,с,р	13,34±0,16 ф,с,р	8,42±0,15 ф,с,р	0,81±0,03 ф,с,р	0,57±0,02 ф,с,р
Р, n=30	21,48±0,29 ф,с,м	6,95±0,21 ф,с,м	15,02±0,28 ф,с,м	7,25±0,19 ф,с,м	0,70±0,02 ф,с,м	0,42±0,04 ф,с,м
Примітка. ^{ф,с, м, р} – різниця статистично вірогідна відносно показників в групах Ф, С, М, Р (p<0,05).						

Як видно з табл. 3.4, найбільш повільний кровоплин і найбільший судинний опір спостерігався при фолікулярних кістах і гладкостінних серозних цистаденомах. Прискорений діастолічний кровоплин приводив до зниження IP та П при епітеліальних пухлинах. Для муцинозних цистаденом и цистаденокарцином був характерним більш швидкісний систолічний і діастолічний кровоплин і знижений судинний опір. Найменший IP спостерігався при муцинозній цистаденокарциномі і дорівнював 0,30.

Внутрішньопухлинний кровоплин реєструвався в 20,00% серозних цистаденом, в 30,00% муцинозних цистаденом і в 63,33% цистаденокарцином (табл. 3.5). Зони неоваскуляризації спостерігалися в перетинках, вегетаціях. Для кровоплину в цих структурах були характерні такі ж тенденції, як і для кровоплину в стінці утворень.

Таблиця 3.5 – Характеристика внутрішньопухлинного кровоплину в кістозних утвореннях досліджуваних груп (M±m)

Група	Vmax, у см/с	Vmin, у см/с	TAmax, у см/с	Vd, у см/с	PI	IP
С, n=12	8,32±0,23 м,р	4,65±0,19 м,р	5,42±0,16 м,р	5,11±0,15 м,р	0,80±0,12 м,р	0,53±0,11 м,р
М, n=18	16,12±0,23 с,р	7,33±0,21 с,р	11,78±0,18 с,р	7,84±0,22 с,р	0,71±0,11 с,р	0,49±0,12 с,р
Р, n=19	15,43±0,22 с,м	5,81±0,25 с,м	11,39±0,29 с,м	6,42±0,19 с,м	0,62±0,09 с,м	0,37±0,08 с,м
Примітка. с, м, р – різниця статистично вірогідна відносно показників в групах С, М, Р (p<0,05).						

Таким чином, диференційна ультразвукова діагностика між фолікулярними кістами і серозними цистаденомами утруднена, тому що в більшості випадків це аналогічні за ультразвуковими ознаками утворення - анехогенні з гладкими стінками. Поява папілярних вегетацій може свідчити за наявність цистаденоми. Муцинозні цистаденоми відрізняються великими розмірами, багатокамерністю, наявністю дисперсної зависі.

Пухлинному росту сприяє васкуляризація. Судинні елементи в стінці кістозних утворень виявляються в фолікулярних кістах в 55,00 % випадків, тоді як при серозних цистаденомах – в 81,67%, муцинозних цистаденомах – в 90,00% і при цистаденокарциномах – в 93,33%; внутрішньопухлинний кровоплин реєструється в 20,00% серозних цистаденом, в 30,00% муцинозних цистаденом і в 63,33% цистаденокарцином. Спектральна доплерографія дозволяє знайти зони неоваскуляризації з низьким судинним опором в утвореннях, що мають вигляд доброякісних при УЗД, й підвищити шанс виявлення малігнізованих уражень.

3.3. МРТ в діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників

Серозні цистаденоми показували низьку інтенсивність сигналу на T1-ЗЗ і високу на T2-ЗЗ. Папілярні розростання мали середній за інтенсивністю сигнал в T1-ЗЗ і високий в T2-ЗЗ.

Муцинозні цистаденоми не показували значного посилення після введення контрасту. При наявності великої кількості камер муцинозна цистаденома в деяких випадках нагадувала „бджолині стільники”. Межі утворень у всіх випадках були чіткими. При наявності численних компактно розташованих камер інколи спостерігався ефект потовщення перетинок. Внаслідок різної концентрації муцину в різних камерах, рідина в них мала змінну інтенсивність сигналу як на T1-33, так і на T2-33, у вигляді «вітражу».

Серед обстежених пацієнток з малігнізованими утвореннями 24 були з серозними і 6 з муцинозними цистаденокарциномами. Ці пухлини були представлені складними багатокамерними утворами, як правило, з товстими і нерівномірної товщини стінками та перетинками, солідними компонентами і папілярними вегетаціями низької інтенсивності сигналу на T2-33 з посиленням сигналу після введення контрасту (рис. 3.1, рис. 3.2).

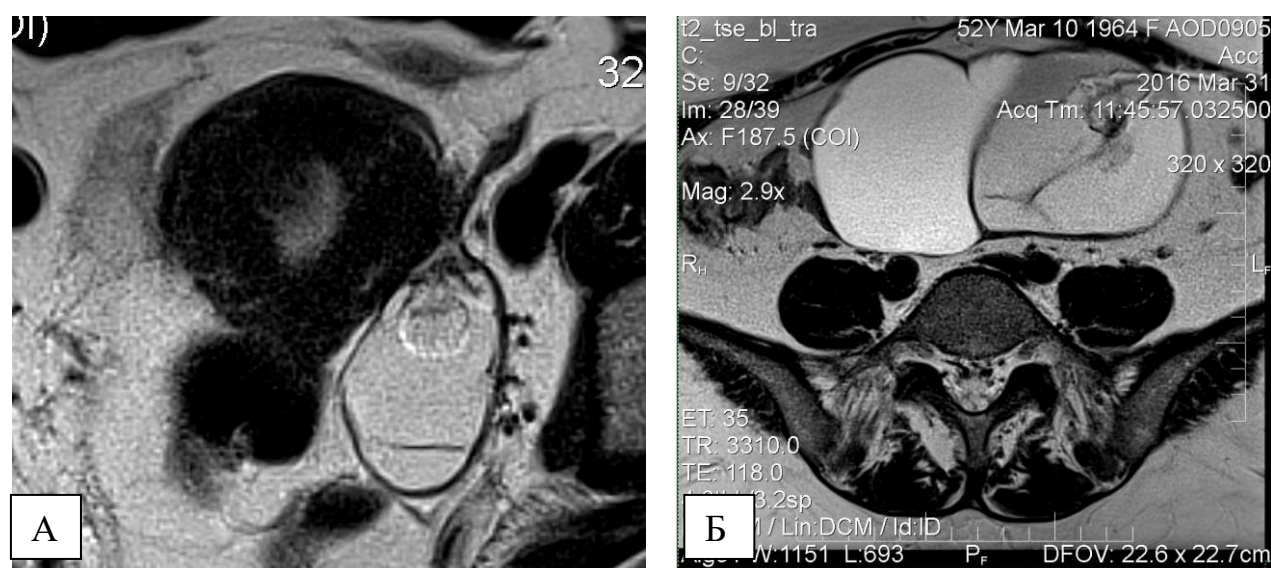


Рисунок 3.1 – МРТ. T2-33. А. Багатокамерна серозна цистаденокарцинома з наявністю пристінно розташованого солідного компоненту. Б. Багатокамерна муцинозна цистаденокарцинома з пристінно розташованим солідним компонентом, посиленням після в/в контрастування.

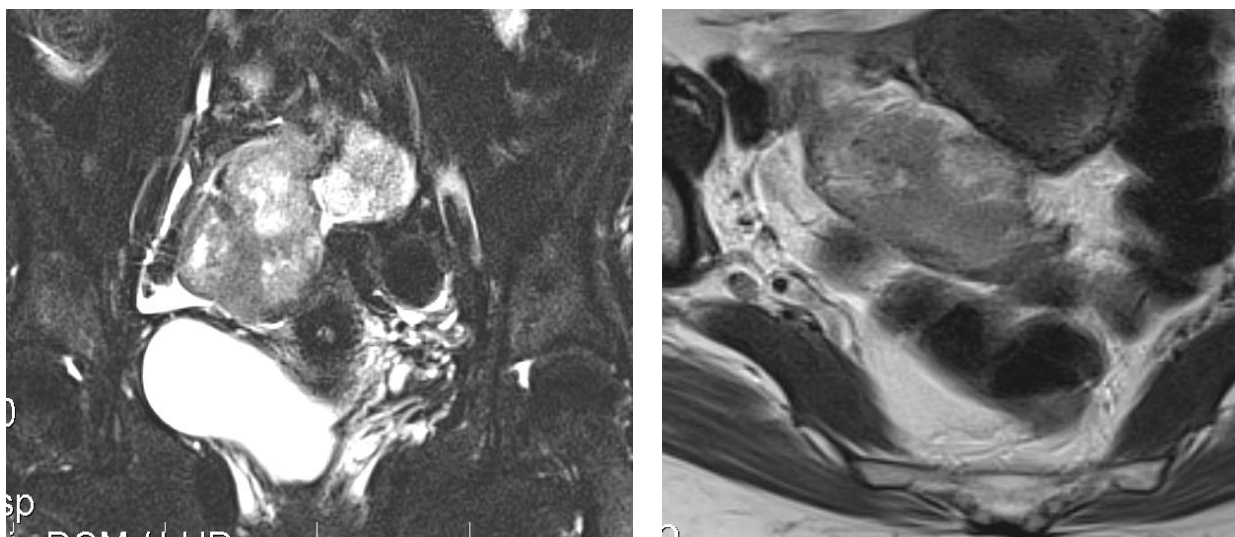


Рисунок 3.2 – МРТ. Т2-ЗЗ з пригніченням жиру. Цистаденокарцинома правого яєчника неоднорідної структури, без чітких меж, спаяна з прилеглими петлями тонкої кишки. Асцит.

Товщина капсули варіювала від 2 до 5 мм. У 16 (53,33 %) жінок ре були монолатеральні утворення, у 14 (46,67 %) – білатеральні. У правому яєчнику цистаденокарциноми зустрічалися у 24 (80,00 %) випадках, у лівому – у 20 (66,67 %).

Діаметр кістозних аденокарцином варіював від 2 до 22 см і в середньому склав $9,90 \pm 0,94$ см. У 7 (23,33 %) жінок розміри їх не перевищували 7 см, у 22 (73,33 %) розміри були великими. Цистаденокарциному гігантських розмірів (22 см у діаметрі) у нашому спостереженні зустрічали у 1 (3,33 %) випадку.

У 14 (46,67 %) пацієток цистаденокарциноми були багатокамерними, у 16 (53,33 %) – однокамерними утвореннями. В багатокамерних аденокарциномах кількість камер варіювала від 2 до 6, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $2,17 \pm 0,33$, в лівому – $2,20 \pm 0,32$.

Внутрішня стінка цистаденокарцином була рівною, гладкою у 10 (33,33 %) пацієток, з папілярними розростаннями або солідними компонентами – у 20 (66,67 %). Папілярні розростання в цистаденокарциномах на відміну від доброякісних цистаденом займали від 30 до 70 % об'єму утворення, мали горбистий контур на межі з рідинним компонентом і у 16 (53,33 %) випадках

горбистий, місцями нечіткий контур на межі з тканиною яєчника внаслідок часткового проростання капсули аденокарциноми. В таких випадках могли спостерігати перитонеальний канцероматоз. Структура папілярних розростань в досліджуваних кістозних аденокарциномах була неоднорідною, але без кальцифікатів.

Чутливість МРТ з контрастуванням при діагностиці доброякісних епітеліальних цистаденом склала за нашими даними 80,83%, у тому числі серозних цистаденом – 75,00 %, муцинозних – 86,67 %, а цистаденокарцином при гладких стінках – 50,00 %, при наявності вегетацій, перетинок та кістозно-солідної будови – 90,00%. Найчастіші помилки були пов'язані з випадками, коли цистаденокарциноми мали гладкі стінки.

Таким чином, прогностичними критеріями на МРТ цистаденокарцином є нерівномірне потовщення стінок та перетинок кістозних утворів яєчників; наявність папілярних інтракістозних та пристінкових вегетацій з посиленням сигналу при контрастуванні; гетерогенна кістозно-солідна будова з посиленням сигналу; великі розміри (але це не є правилом), а також збільшені лімфовузли, наявність асцити та ознаки інвазії в суміжні органи. МРТ грає важливу роль в міждисциплінарному підході до диференційної діагностики доброякісних та злоякісних кістозних епітеліальних утворень яєчників. Основними перевагами МРТ є висока роздільна здатність контрастування тканин і відсутність іонізуючого радіаційного опромінення.

3.4. Інтраопераційне морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів утворень як останній етап діагностики перед прийняттям рішення за оперативний об'єм

Було проведено морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів 19 папілярних серозних цистаденом (рис. 3.3.А), 10 муцинозних цистаденом і 20 цистаденокарцином (рис. 3.3.Б).

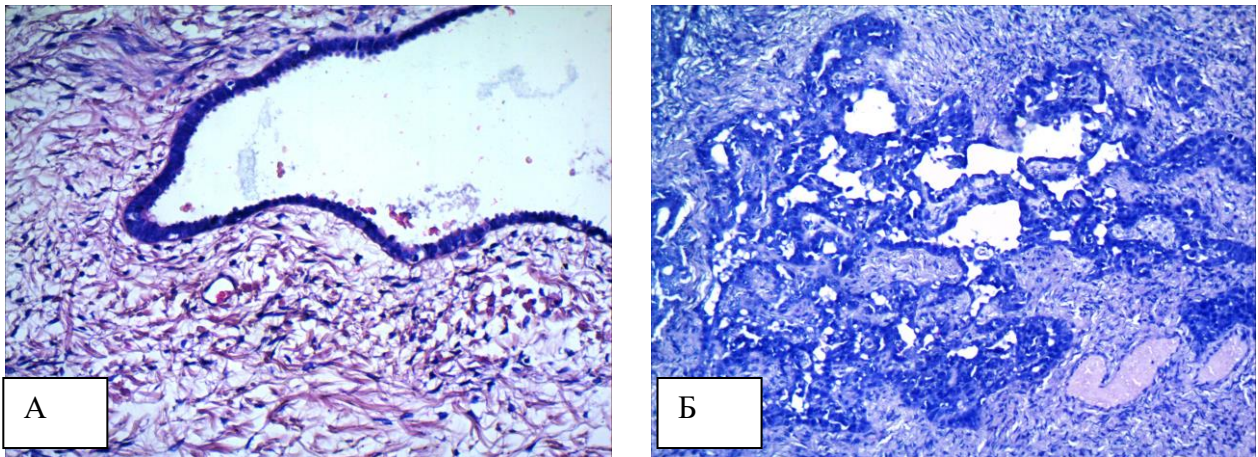


Рисунок 3.3 – Морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біопатів серозної цистаденоми (А. Зб. $\times 100$) і серозної цистаденокарциноми (Б. Зб. $\times 100$). Фарбування еозином та гематоксиліном.

За отриманими результатами чутливість і специфічність методики склала 75,00%, прогностична значимість позитивного результату – 95,00%, гіподіагностика – 5,00%, гіпердіагностика – 15,78%.

Таким чином, проведення морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біопатів пухлин є останнім етапом діагностики перед прийняттям рішення за оперативний об'єм, чутливість і специфічність якого складає 75,00%.

Матеріали розділу представлені в друкованій праці [135]:

1. Дубініна В.Г. Магнітно-резонансна терапія в диференційній діагностиці кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріїдного походження у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2016. – № 6. – С. 84-88.

РОЗДІЛ 4
СТАН ОСНОВНИХ СИСТЕМ САНОГЕНЕЗУ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ
ЦИСТАДЕНОМАМИ ЯЄЧНИКІВ

4.1. Гормональна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

Проведене дослідження стану гормонального профілю сироватки периферичної крові досліджуваних жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами виявило підвищення рівнів ЛГ ($12,87 \pm 0,42$ МО/л) і ФСГ ($5,04 \pm 0,20$ МО/л) відносно аналогічних показників контрольної групи ($4,86 \pm 0,18$ МО/л і $4,02 \pm 0,18$ МО/л) відповідно в 2,65 ($p < 0,01$) і 1,25 рази ($p < 0,01$). Розподіл гонадотропних гормонів у групах С, М, Ф; СО і СП; МО і МП був гомогенним за виключенням рівнів ФСГ в групах С і Ф.

Таблиця 4.1 – Рівні гонадотропних гормонів сироватки периферичної крові жінок досліджуваних груп у ранню фолікулінову фазу циклу, $M \pm m$

Група	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл
Д, n=120	$12,87 \pm 0,42^k$	$5,04 \pm 0,20^k$	$10,26 \pm 0,36$
С, n=60	$13,65 \pm 0,68^k$	$5,35 \pm 0,30^{k,\phi}$	$9,09 \pm 0,47$
СО, n=30	$13,59 \pm 1,06^k$	$5,30 \pm 0,44^k$	$8,74 \pm 0,67$
СП, n=30	$13,72 \pm 0,88^k$	$5,39 \pm 0,43^k$	$9,45 \pm 0,67$
М, n=60	$12,08 \pm 0,46^k$	$4,73 \pm 0,26^k$	$11,42 \pm 0,49^k$
МО, n=30	$12,90 \pm 0,65^k$	$4,43 \pm 0,34$	$11,36 \pm 0,75$
МП, n=30	$11,25 \pm 0,62^k$	$5,03 \pm 0,38^k$	$11,49 \pm 0,64$
Ф, n=40	$11,79 \pm 0,90^k$	$4,49 \pm 0,24^c$	$7,27 \pm 0,36$
К, n=30	$4,86 \pm 0,18$	$4,02 \pm 0,18$	$9,68 \pm 0,68$
Норма	<i>1,6-9,3</i>	<i>2,4-9,3</i>	<i>3,6-13,4</i>

Примітка. ^{k, c, φ} – статистично вірогідна відмінність з групою К, С, Ф ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 4.1, сироваткова концентрація ФСГ у жінок з серозними цистаденомами перевищувала таку у жінок с фолікулярними кістами в 1,19 раза ($p < 0,01$).

Розподіл рівнів ПРЛ між групами був однорідним.

Аналіз експресії стероїдних гормонів у ранню фолікулінову фазу циклу виявив вірогідне підвищення рівнів E_2 , Т відносно показників жінок групи К у всіх групах з утвореннями яєчників (табл. 4.2). Відмічали також у ранню фолікулінову фазу циклу підвищені рівні П при муцинозних цистаденомах ($2,49 \pm 0,36$) нмоль/л і фолікулярних кістах ($4,29 \pm 1,00$) нмоль/л.

Таблиця 4.2 – Рівні статевих гормонів сироватки периферичної крові жінок досліджуваних груп у ранню фолікулінову фазу циклу, $M \pm m$

Група	E_2 , пмоль/л	П, нмоль/л	Т, нмоль/л
Д, n=120	$1,49 \pm 0,35^k$	$3,38 \pm 0,22^k$	$5,60 \pm 0,20^k$
С, n=60	$0,97 \pm 0,45^k$	$2,58 \pm 0,23^{m, \phi}$	$5,78 \pm 0,28^k$
СО, n=30	$1,39 \pm 0,89^k$	$2,68 \pm 0,36$	$5,63 \pm 0,44^k$
СП, n=30	$0,97 \pm 0,19^k$	$2,58 \pm 0,29$	$5,93 \pm 0,37^k$
М, n=60	$0,55 \pm 0,52^k$	$2,49 \pm 0,36^{k, c, \phi}$	$5,43 \pm 0,28^k$
МО, n=30	$2,00 \pm 0,89^k$	$4,18 \pm 0,50^k$	$5,47 \pm 0,40^k$
МП, n=30	$1,55 \pm 0,55^k$	$4,07 \pm 0,52^k$	$5,38 \pm 0,41^k$
Ф, n=40	$2,45 \pm 0,32^k$	$4,29 \pm 1,00^{k, c, m}$	$5,00 \pm 0,37^k$
К, n=30	$0,36 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,22$	$2,03 \pm 0,16$
Норма	0-0,5	0-5	0-5

Примітка. k, c, m, ϕ – статистично вірогідна відмінність з групою К, С, М, Ф ($p < 0,05$).

Розподіл стероїдних гормонів у групах СО і СП; МО і МП був гомогенним.

Таким чином, доброякісні епітеліальні пухлини яєчників розвиваються на тлі гормональної дизрегуляції як на рівні гонадотропних, так і стероїдних

гормонів. Найбільше гормональна дизрегуляція виражена при муцинозних цистаденомах.

4.2. Оксидантна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

Було підтверджено, що при утвореннях яєчників відбувається накопичення продуктів вільнорадикального окислення (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Характеристика деяких показників вільнорадикального окислення у жінок обстежених груп, $M \pm m$

Група	ДК, Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	ПГЕ, %
Д, n=120	2,87±0,03 ^к	13,04±0,20 ^к	6,74±0,23 ^к
С, n=41	2,82±0,04 ^{к,ф}	12,96±0,28 ^{к,ф}	6,62±0,31 ^к
М, n=47	2,91±0,04 ^{к,ф}	13,12±0,28 ^{к,ф}	6,86±0,35 ^{к,ф}
Ф, n=43	2,52±0,05 ^{к,с,м}	10,84±0,35 ^{к,с,м}	5,83±0,35 ^{к,м}
К, n=30	2,09±0,02 ^{ф,с,м}	7,05±0,20 ^{ф,с,м}	4,49±0,13 ^{ф,с,м}
<i>Норма</i>	<i>1,5-2,5</i>	<i>4-8</i>	<i>до 10 %</i>

Примітка. ^{к, ф, с, м} – статистично вірогідна відмінність відносно показників в групах К, Ф, С, М ($p < 0,05$).

При цьому рівень ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові при серозних цистаденомах (2,82±0,04 Од/мл) у порівнянні з контрольною групою був вище в 1,35 ($p < 0,01$) раза; при муцинозних цистаденомах (2,91±0,04 Од / мл) – в 1,39 ($p < 0,01$); при фолікулярних кістах (2,52±0,05 Од / мл) – в 1,21 ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$); МДА в еритроцитах крові – відповідно в 1,84 (12,96±0,28 мкмоль / г білка, $p < 0,01$); в 1,86 (13,12±0,28 мкмоль / г білка, $p < 0,01$); в 1,54 (10,84±0,35 мкмоль / г білка, $p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$), що призводило до посилення ПГЕ при серозних цистаденомах в 1,47 раза (6,62±0,31, $p < 0,01$); при

муцинозних цистаденомах – в 1,53 ($6,86 \pm 0,35$, $p < 0,01$); при фолікулярних кістах – в 1,30 ($5,83 \pm 0,35$, $p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$).

Концентрація ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові була вищою за норму у пацієток з серозними цистаденомами у 85,00% випадків, з муцинозними цистаденомами – у 96,67%, з фолікулярними кістами – у 50,00% (рис. 4.1). Накопичення МДА в еритроцитах крові перевищувало нормативні показники у 100,00% з серозними і муцинозними цистаденомами і у 87,50% з фолікулярними кістами. ПГЕ був підвищений щодо референтних значень у 15,00% осіб в групі С, у 16,67% – в групі М, у 5,00% – в групі Ф.

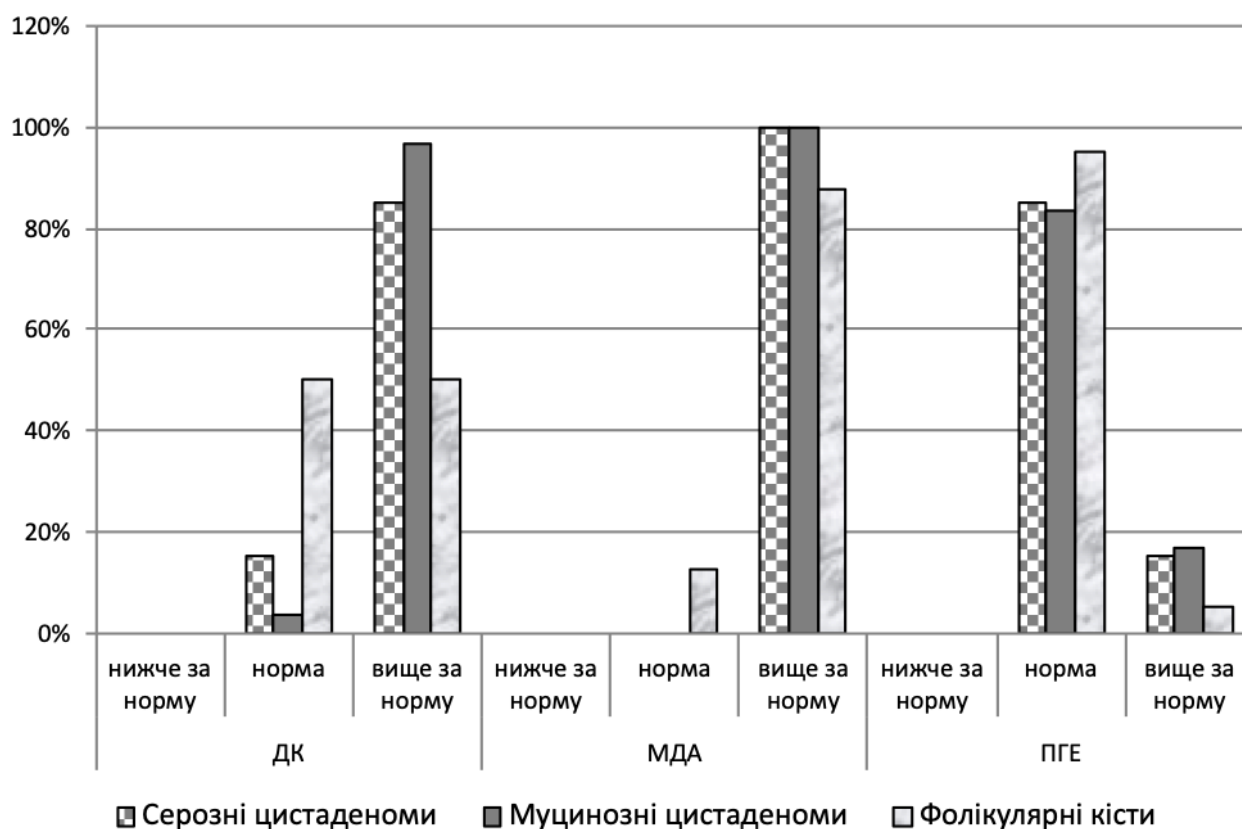


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієток в обстежених групах в залежності від рівня активності компонентів вільнорадикального окислення в ранню фолікулінову фазу.

Отримані дані свідчать про те, що як функціональні кістозні утворення яєчників, так і кістозні доброякісні епітеліальні пухлини супроводжуються підвищенням накопичення в крові продуктів вільнорадикального окислення,

більш вираженого при доброякісних цистаденомах яєчників. Накопичення МДА в еритроцитах крові при утвореннях яєчників відбувається більш інтенсивно, ніж ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові.

Аналіз стану антиоксидантної системи показав, що зниження активності Ка плазми крові відносно показників контрольної групи при серозних цистаденомах ($13,69 \pm 0,51$ мкат/л) було більше в 1,25 ($p < 0,01$) раза, при муцинозних цистаденомах ($13,47 \pm 0,54$ мкат/л) – в 1,27 ($p < 0,01$), а при фолікулярних кістах ($16,73 \pm 0,45$ мкат/л, $p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$;) достовірно не відрізнялося (табл. 4.4).

Активність СОД відповідно була знижена в групі С в 1,17 ($0,081 \pm 0,004$ Од/мг білка, $p < 0,01$) і в групі М – в 1,23 ($0,077 \pm 0,004$ Од/мг білка, $p < 0,01$) раза; в групі Ф ($0,098 \pm 0,005$, Од /мг білка, $p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$); не мала достовірної різниці з групою К. У результаті було зареєстровано достовірне зниження ЗАОА плазми при серозних цистаденомах в 1,19 ($41,98 \pm 0,56\%$, $p < 0,01$) раза і при муцинозних цистаденомах – в 1,19 ($41,68 \pm 0,61\%$, $p < 0,01$) і недостовірне при фолікулярних кістах – в 1,13 ($44,08 \pm 0,88\%$, $p > 0,05$).

Таблиця 4.4 – Активність ферментних компонентів антиоксидантної системи і рівень ЗАОА плазми у обстежених жінок, $M \pm m$

Група	Каталаза, мкат/л	СОД, Од/мг білка	ЗАОА плазми, %
Д, n=120	$13,58 \pm 0,37^k$	$13,58 \pm 0,003^k$	$0,079 \pm 0,41^k$
С, n=41	$13,69 \pm 0,51^{k,\phi}$	$0,081 \pm 0,004^{k,\phi}$	$41,98 \pm 0,56^k$
М, n=47	$13,47 \pm 0,54^{k,\phi}$	$0,077 \pm 0,004^{k,\phi}$	$41,68 \pm 0,61^{k,\phi}$
Ф, n=43	$16,73 \pm 0,45^{c,m}$	$0,098 \pm 0,005^{c,m}$	$44,08 \pm 0,88^{k,m}$
К, n=30	$17,14 \pm 0,37$	$0,095 \pm 0,004$	$49,80 \pm 0,38$
<i>Норма</i>	<i>10,6-23,0</i>	<i>0,050-0,150</i>	<i>45-55</i>

Примітка. k, ϕ, c, m - різниця статистично достовірна відносно показників в групах К, Ф, С, М ($p < 0,05$).

Оцінка розподілу пацієток в залежності від зсуву показників рівня активності ферментних компонентів антиоксидантної системи і ЗАОА плазми в ранню фолікулінову фазу (рис. 4.2) щодо їх референтних норм показала зниження активності Ка плазми крові нижче норми у 23,33% жінок з серозними цистаденомами, у 33,33% – з муцинозними цистаденомами і у 2,50% з фолікулярними кістами; СОД – відповідно у 10,00%, 15,00% і 2,50%; ЗАОА – у 75,00%; 75,00% і 10,00%. У окремих пацієток зареєстрована активізація ферментних антиоксидантів і ЗАОА плазми (рис. 4.2).

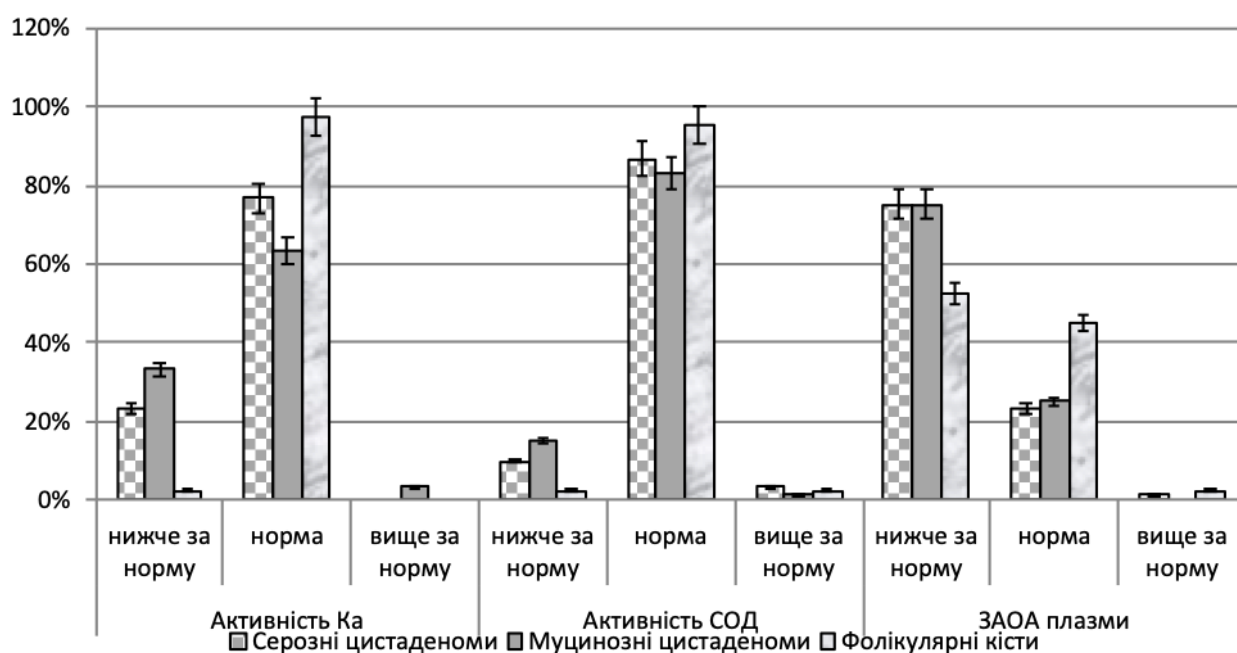


Рисунок 4.2 – Розподіл пацієток в обстежених групах в залежності від рівня активності компонентів антиоксидантної системи і ЗАОА плазми в ранню фолікулінову фазу.

При визначенні індексу балансу оксидантної і антиоксидантної систем було підтверджено, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників мав місце виражений дисбаланс між зазначеними системами з накопиченням первинних і вторинних продуктів окислення і зниженням активності ферментних антиоксидантів і ЗАОА в крові (рис. 4.3).

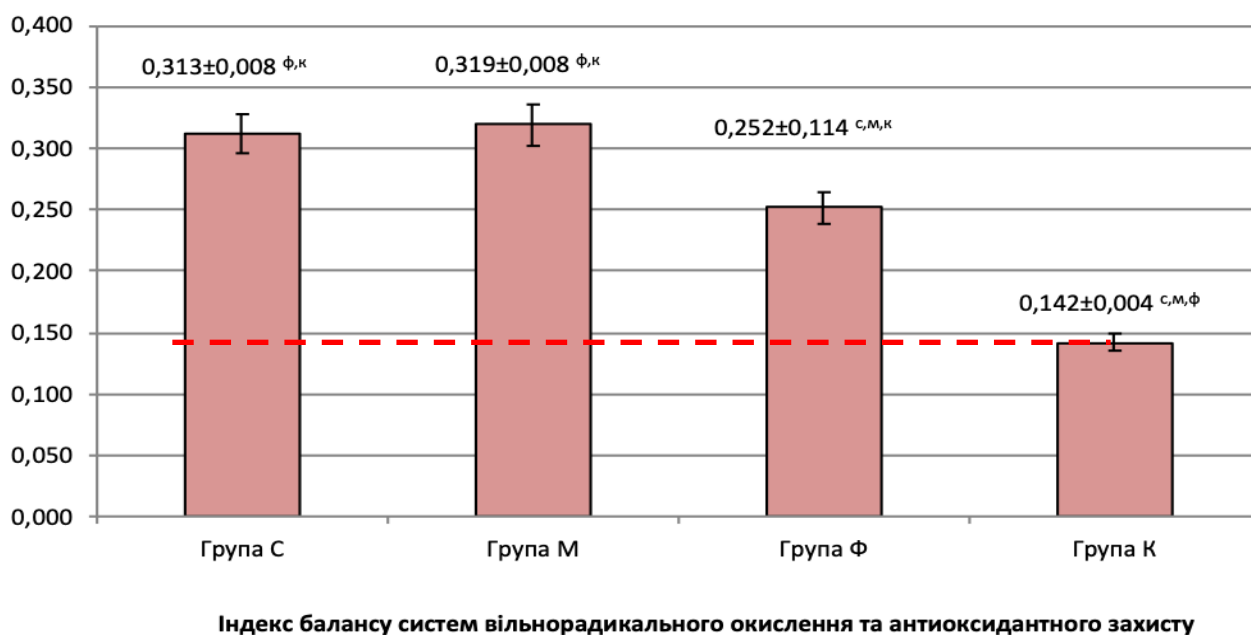


Рисунок 4.3 – Індекс балансу систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у обстежених жінок в ранню фолікулінову фазу. Примітка. ф, с, м - різниця статистично достовірна відносно показників в групах Ф, С, М ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що при вивченні вітамінних антиоксидантів було виявлено, що в жодному випадку вміст в сироватці крові ретинолу та токоферолу- α не виходив за межі референтних значень.

При серозних ($2,70 \pm 0,05$) мкмоль/л та муцинозних ($2,71 \pm 0,04$) мкмоль/л цистаденомах вміст ретинолу був нижчий за такий при фолікулярних кістах в 1,16 раза ($3,12 \pm 0,04$) мкмоль/л, $p < 0,01$ і показників контрольної групи ($3,02 \pm 0,05$) мкмоль/л – в 1,12 ($p < 0,01$) (табл. 4.5).

Рівень токоферолу- α в групі С ($5,76 \pm 0,08$) мкмоль/л був менший за такий в групі Ф в 1,07 раза ($6,16 \pm 0,12$) мкмоль/л, $p < 0,01$ і в групі К ($6,35 \pm 0,11$) мкмоль/л – в 1,10 ($p < 0,01$), в групі М ($5,83 \pm 0,10$) мкмоль/л – відповідно в 1,06 ($p < 0,01$) і в 1,09 ($p < 0,01$) раза.

Таблиця 4.5 – Середній рівень деяких неферментних антиоксидантів у обстежених жінок у ранню фолікулінову фазу, $M \pm m$, мкмоль/л

Група	Ретинол	α-токоферол	Церулоплазмін
Д, n=120	2,70±0,03 ^к	5,80±0,06 ^к	2,27±0,04 ^к
С, n=60	2,70±0,05 ^{к, ф}	5,76±0,08 ^{к, ф}	2,32±0,06 ^{к, ф}
М, n=60	2,71±0,04 ^{к, ф}	5,83±0,10 ^{к, ф}	2,23±0,05 ^{к, ф}
Ф, n=40	3,12±0,04 ^{с, м}	6,16±0,12 ^{с, м}	2,39±0,06 ^{с, м}
К, n=30	3,02±0,05	6,35±0,11	2,50±0,02
Норма	2,2-4,2	4-8	2,22-2,81

Примітка. ^{с, м, ф, к} – різниця статистично вірогідна відносно показників в групах С, М, Ф, К ($p < 0,05$).

Як видно, з табл. 4.5, концентрація церулоплазміну в сироватці крові у пацієток з серозними (2,32±0,06) мкмоль/л і муцинозними (2,23±0,05) мкмоль/л цистаденомами вірогідно не відрізнялася від таких у жінок з фолікулярними кістами (2,39±0,06) мкмоль/л. Але в групі С вона була нижче за таку в групі К (2,50±0,02) мкмоль/л в 1,08 раза ($p < 0,01$), в групі М – в 1,12 ($p < 0,01$).

У обстежених пацієток визначалося значне коливання рівнів церулоплазміну в сироватці крові відносно рівнів референтного інтервалу (рис. 4.4.). У половини пацієток активність церулоплазміну була нижче референтної норми, а у 8,33% з серозними цистаденомами, 3,33% з муцинозними цистаденомами і у 22,50% з фолікулярними кістами перевищувала нормативні показники.

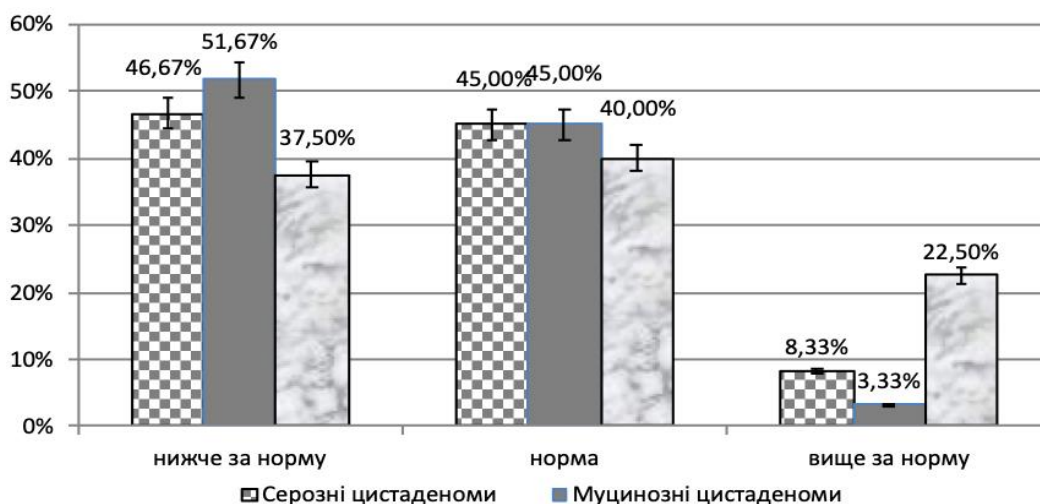


Рисунок 4.4 – Розподіл пацієток в залежності від рівнів сироваткового церулоплазміну відносно референтних значень.

При дослідженні ферментів глутатионової системи встановлено, що активність GPO була підвищена в групі С ($0,359 \pm 0,003$) мкмоль/(хв.·мг) і в групі М ($0,380 \pm 0,005$) мкмоль/(хв.·мг) порівняно з групою Ф ($0,340 \pm 0,005$) мкмоль/(хв.·мг) і порівняно з групою К ($0,327 \pm 0,004$) мкмоль/(хв.·мг) (табл. 4.6). Як видно з табл. 4.6, найбільше підвищення активності GPO спостерігалось при муцинозних цистаденомах.

Таблиця 4.6 – Середній рівень показників системи глутатиону у обстежених жінок у ранню фолікулінову фазу, $M \pm m$

Група	GSH, мкмоль/л	GPO, мкмоль/(хв.·мг)	GRD, мкмоль/(хв.·мг)	GST, мкмоль/(хв.·мг)
Д, n=120	$1080,65 \pm 22,49^k$	$0,370 \pm 0,003^k$	$0,083 \pm 0,004^k$	$0,365 \pm 0,003^k$
С, n=60	$1160,82 \pm 33,27^{k,m,\phi}$	$0,359 \pm 0,003^{k,m,\phi}$	$0,093 \pm 0,002^{k,m,\phi}$	$0,361 \pm 0,003^{k,m,\phi}$
М, n=60	$1000,48 \pm 26,74^{k,c,\phi}$	$0,380 \pm 0,005^{k,c,\phi}$	$0,073 \pm 0,008^{k,c,\phi}$	$0,368 \pm 0,004^{k,c,\phi}$
Ф, n=40	$1288,35 \pm 33,87^{c,m,k}$	$0,340 \pm 0,003^{c,m,k}$	$0,195 \pm 0,004^{c,m,k}$	$0,332 \pm 0,004^{c,m,k}$
К, n=30	$1347,66 \pm 12,75$	$0,327 \pm 0,004$	$0,217 \pm 0,001$	$0,300 \pm 0,005$

Примітка. ^{c, м, ф, к} – різниця статистично вірогідна відносно показників в групах С, М, Ф, К ($p < 0,05$).

Аналогічні тенденції відмічали і при дослідженні активності GST, яка була підвищена в групі С ($0,361 \pm 0,003$) мкмоль/(хв·мг) і в групі М ($0,368 \pm 0,004$) мкмоль/(хв·мг) порівняно з такою в групі Ф ($0,332 \pm 0,004$) мкмоль/(хв·мг) і в групі К ($0,300 \pm 0,005$) мкмоль/(хв·мг) (див. табл. 4.6).

Активність GRD була, навпаки, вірогідно знижена в групі С ($0,093 \pm 0,002$) мкмоль/(хв·мг) і в групі М ($0,073 \pm 0,008$) мкмоль/(хв·мг) порівняно з такою в групі Ф ($0,195 \pm 0,004$) мкмоль/(хв·мг) в 2,10 і в 2,67 раза і відносно показника групи К ($0,217 \pm 0,001$) мкмоль/(хв·мг) – в 2,33 і в 2,97 раза (див. табл. 4.6).

Дизрегуляція ферментних ланок системи глутатіону приводила до зниження рівнів GSH при серозних цистаденомах ($1160,82 \pm 33,27$) мкмоль/л порівняно з жінками групи контролю ($1347,66 \pm 12,75$) мкмоль/л в 1,16 раза ($p < 0,01$) і з особами з фолікулярними кістами ($1288,35 \pm 33,87$) мкмоль/л – в 1,11 ($p < 0,01$), а при муцинозних цистаденомах ($1000,48 \pm 26,74$) мкмоль/л – відповідно в 1,35 ($p < 0,01$) і в 1,29 ($p < 0,01$) раза. Найнижчі рівні GSH спостерігали при муцинозних цистаденомах.

Таким чином, доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріїдного походження розвиваються на тлі окислювальної дизрегуляції, накопичення продуктів вільнорадикального окислення і зниження активності ферментних антиоксидантів і резервів ЗАОА плазми крові; рівнів в сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол, α -токоферол, церулоплазмін, що потребує проведення медикаментозної корекції.

4.3. Нітрозативна дизрегуляція у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

При дослідженні нітрозативного стану обстежених жінок виявлено зниження сироваткових концентрацій L-аргініну у пацієток з серозними ($19,33 \pm 0,38$) мг/л і муцинозними ($19,04 \pm 0,24$) мг/л цистаденомами, цистаденокарциномами ($17,93 \pm 0,35$) мг/л порівняно з контрольними показниками

(22,70±0,23) мг/л відповідно в 1,17 (p<0,01); 1,19 (p<0,01) і в 1,27 (p<0,01) рази (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Середній рівень сироваткового L-аргініну у обстежених жінок у ранню фолікулінову фазу, M±m

Група	L-аргінін, мг/л
Д, n=120	19,18±0,23 ^к
С, n=60	19,33±0,38 ^{р, ф, к}
М, n=60	19,04±0,24 ^{р, ф, к}
Ф, n=40	21,58±0,59 ^{с, м, р}
Р, n=30	17,93±0,35 ^{с, м, ф, к}
К, n=30	22,70±0,23

Примітка. ^{с, м, ф, р, к} – різниця статистично вірогідна відносно показників в групах С, М, Ф, Р, К (p<0,05).

Вивчення рівнів NO_x в біологічних рідинах обстежених пацієнток виявило вірогідне зниження вмісту сироваткових нейтральних метаболітів NO при цистаденокарциномах (23,06±0,65) мкмоль/л, серозних (24,17±0,28) мкмоль/л та муцинозних (23,89±0,35) мкмоль/л цистаденомах порівняно з фолікулярними кістами (25,17±0,31) мкмоль/л та контролем (26,19±0,24) мкмоль/л (рис. 4.5).

Відмінності інтракістозних концентрацій NO_x в серозних (35,54±0,68) мкмоль/л, муцинозних (39,49±0,75) мкмоль/л цистаденомах та в фолікулярних кістах (36,06±0,78) мкмоль/л, хоча й були вірогідними, але невеликими (рис. 4.6). У той же час інтракістозний рівень NO_x в цистаденокарциномах (70,65±2,51) мкмоль/л перевищував такий в фолікулярних кістах в 1,96 рази (p<0,01), в серозних цистаденомах – в 1,99 (p<0,01) і в муцинозних цистаденомах – в 1,79 (p<0,01).

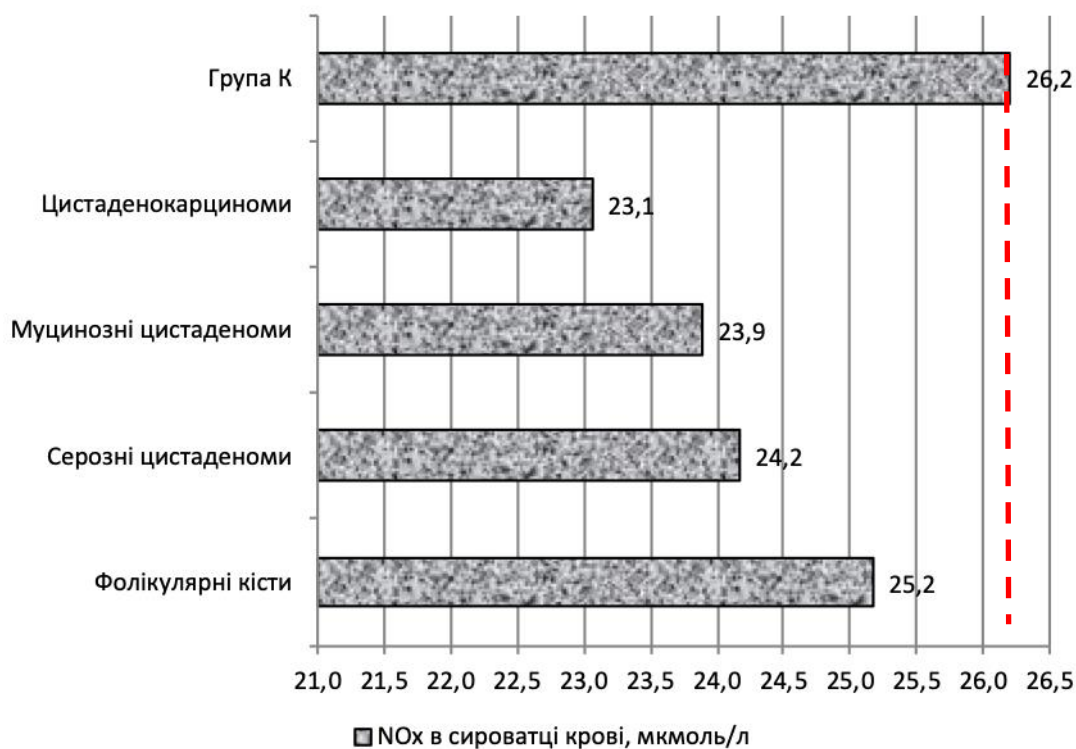


Рисунок 4.5 – Середній рівень NO_x в сироватці крові обстежених пацієнток.

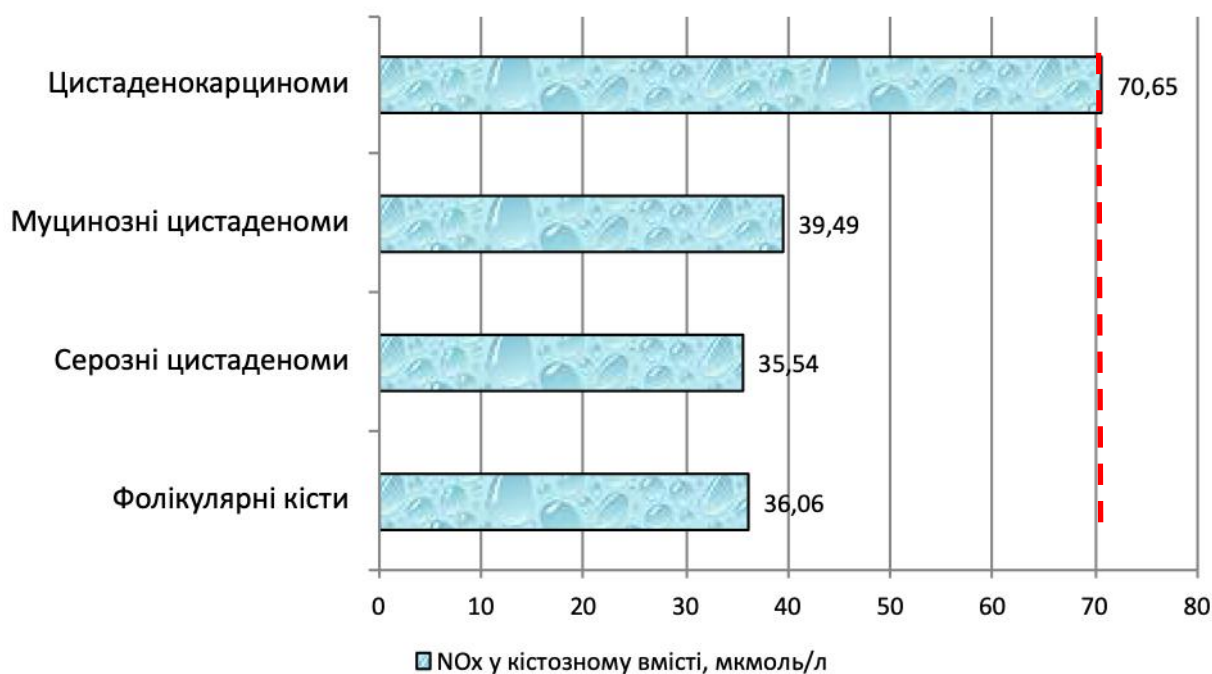


Рисунок 4.6 – Середній рівень NO_x в кістозному вмісті у обстежених пацієнток.

Таким чином, доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі вірогідного зниження вмісту сироваткового L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, що потребує медикаментозної корекції. Реєструються відмінності інтракістозних концентрацій NO_x, найбільші концентрації якого спостерігаються при муцинозних цистаденомах. Кількість нейтральних метаболітів NO різко збільшується в кістозному вмісті цистаденокарцином.

4.4. Вираженість ендогенної інтоксикації у жінок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

Вираженість ендогенної інтоксикації оцінювали по експресії МСМ (табл. 4.8). При доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників був підвищений середній вміст усіх фракцій, які вивчалися, і вміщували амінопептиди (МСМ 238 нм), пептиди (МСМ 254 нм), нуклеотиди (МСМ 260 нм), ароматичні хромофори (МСМ 280 нм).

Таблиця 4.8 – Сироватковий вміст молекул середньої маси у обстежених жінок, М±m, Од/мл

Група	МСМ 238 нм	МСМ 254 нм	МСМ 260 нм	МСМ 280 нм
Д, n=120	0,861±0,011 ^к	0,278±0,006 ^к	0,241±0,004 ^к	0,300±0,004 ^к
С, n=60	0,866±0,015 ^к	0,272±0,007 ^к	0,244±0,006 ^к	0,293±0,006 ^к
М, n=60	0,857±0,016 ^к	0,285±0,009 ^к	0,238±0,006 ^к	0,307±0,006 ^к
Ф, n=40	0,834±0,020 ^к	0,272±0,005 ^к	0,232±0,009 ^к	0,306±0,011 ^к
К, n=30	0,680±0,005	0,210±0,003	0,202±0,005	0,229±0,005
Норма	0,60-0,75	0,18-0,24	0,16-0,24	0,18-0,26
Примітка. ^к – різниця статистично вірогідна відносно показників в групі К (p<0,05).				

Рівень МСМ 238 нм у жінок з серозними цистаденомами був більший за такий в контролі в 1,27 (p<0,01) раза і з муцинозними в 1,26 (p<0,01); МСМ 254

нм – в 1,30 ($p<0,01$) і в 1,36 ($p<0,01$); МСМ 260 нм – в 1,21($p<0,01$) і в 1,18 ($p<0,01$); МСМ 280 нм – в 1,28($p<0,01$) і в 1,34 ($p<0,01$). Як видно з приведених даних, найбільше серед МСМ при доброякісних пухлинах накопичувалися пептиди і ароматичні хромофори. Найбільший їх рівень, хоча й невірогідно, був характерний для муцинозних цистаденом.

Оцінка розподілу пацієток в залежності від зсуву показників рівня МСМ (рис. 4.6) щодо їх референтних норм показала накопичення амінопептидів вище за норму у 80% осіб з серозними цистаденомами, у 85,00% – з муцинозними цистаденомами; у 72,50% – з фолікулярними кістами; пептидів – відповідно у 66,67%, 66,67% і 80,00%; нуклеотидів – у 38,33%, 35,00% і 65,00%; ароматичних хромофорів – у 65,00%; 86,67% і 75,50%.

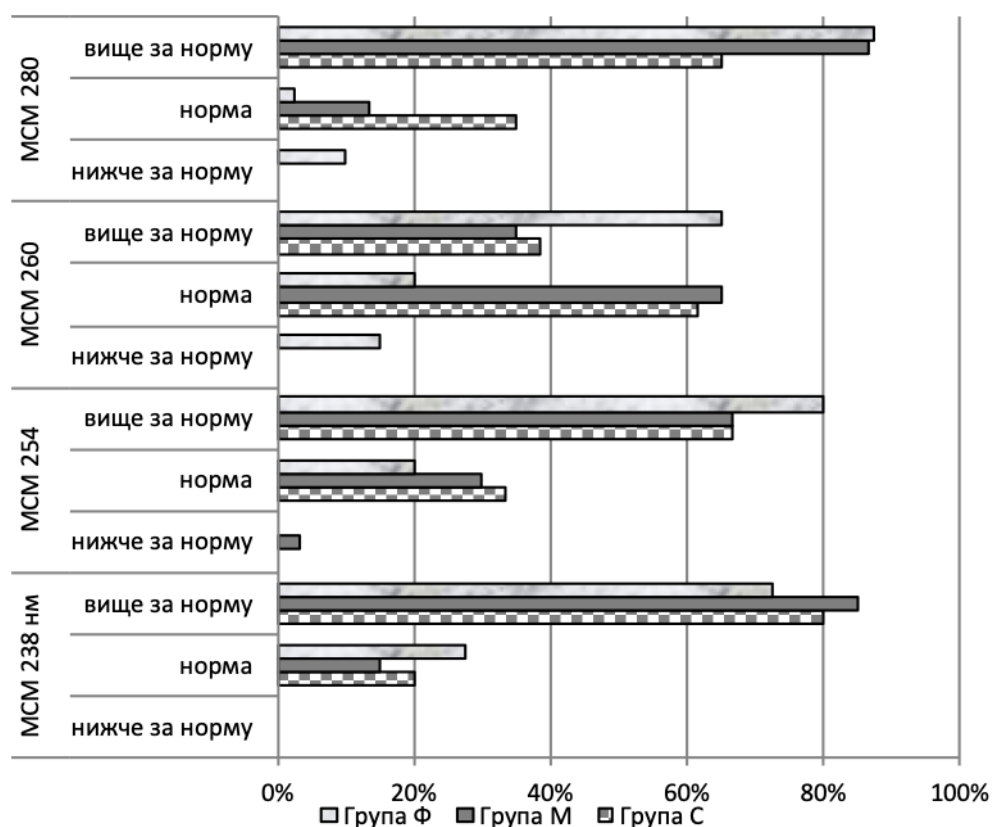


Рисунок 4.7 – Розподіл пацієток в залежності від рівнів МСМ відносно референтних значень.

Слід відмітити, що у незначної кількості пацієток рівні досліджуваних МСМ мали значення, нижчі за референтні норми (див. рис. 4.6).

Таким чином, у пацієнок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників виражена ендогенна інтоксикація, яка проявляється накопиченням в крові МСМ, серед яких найбільше накопичувалися пептиди і ароматичні хромофори.

Матеріали розділу представлені в друкованих працях [136-140]:

1. Лысенко М.А. Окислительная дизрегуляция у женщин репродуктивного возраста с эпителиальными кистаденомами яичников [Электронный ресурс] / М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24261>. Заголовок с экрана.

2. Lysenko M. A. Nitrosative status in benign epithelial cystic ovarian tumors of nonendometrioid origin / M. A. Lysenko, V. G. Dubinina, O. M. Nosenko // Reproductive Endocrinology. – 2016. –Vol. 27, № 1. – С. 56-60.

3. Лисенко М.А. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок репродуктивного віку з епітеліальними кистаденомами яєчників / М. А. Лисенко, В. Г. Дубініна // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 121-123.

4. Дубініна В.Г. Деякі показники гуморального захисту у жінок репродуктивного віку при епітеліальних кістомах яєчників / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Імунологія та алергологія: наука і практика. Мат-ли Наук.-практ. конф. «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). – 2015. – № 1 (Додаток). – С. 7-9.

5. Лисенко М.А. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієнок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників / М.А. Лисенко // Мат-ли VI Конгресу Південно-Східно

Європейського Медичного Форуму (ПСЕМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ). – Одеса: Видавництво Бартенєва, 2015. – С. 62.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДОБРОЯКІСНИХ ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

5.1. Проліферація в серозних та муцинозних цистаденомах

При гістологічному дослідженні серозні цистаденоми представляли собою утворення з шару сполучної тканини і циліндричного або кубічного епітелію трубного типу з різною функціональною активністю (рис. 5.1), в деяких випадках сплющеним впритул до повного або часткового зникнення (рис. 5.2). У підлеглій тканині спостерігали відповідно велику кількість активованих фібробластів (див. рис. 5.1) або переважання колагенових волокон (див. рис. 5.2) і поодинокі фіброцити. У 32,20% випадках спостерігалися папілярні розростання на капсулі серозних цистаденом у вигляді поодиноких або множинних пристінних структур різних розмірів (рис. 5.3).

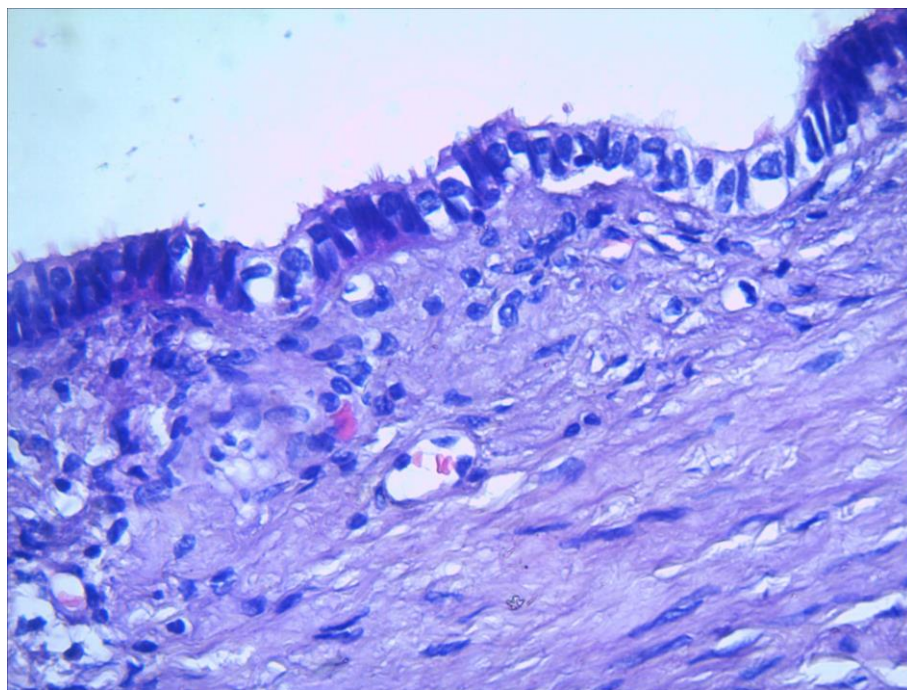


Рисунок 5.1 – Активна серозна цистаденома з високим циліндричним епітелієм і активованими фібробластами в підлеглій стромі. Г&Е. 3б. × 200.

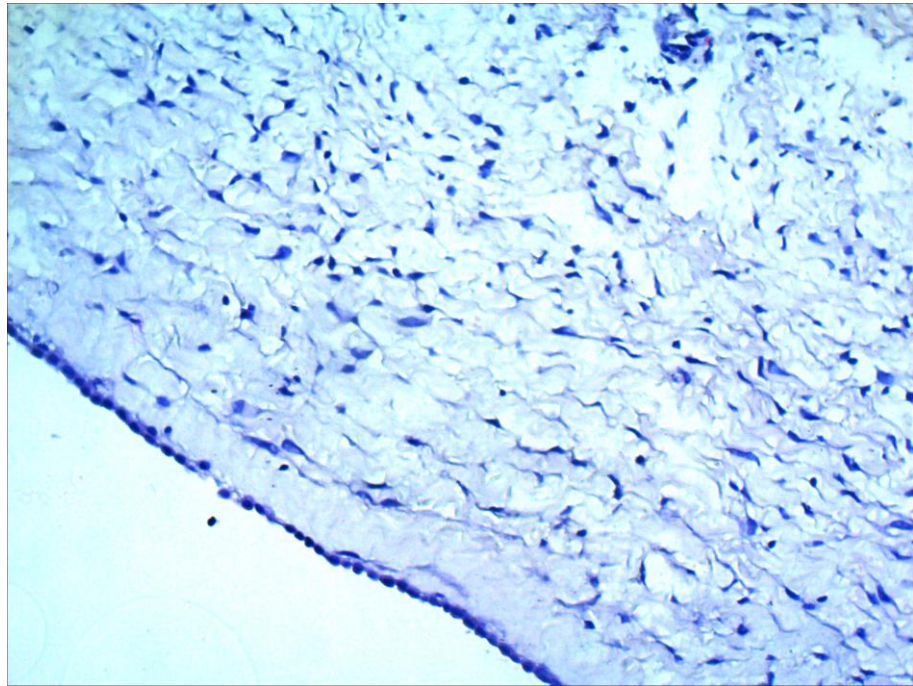


Рисунок 5.2 – Неактивна серозна цистаденома зі сплосченим епітеліальним вистеленням та фіброзованою підлеглою тканиною. Г&Е. 3б. × 200.

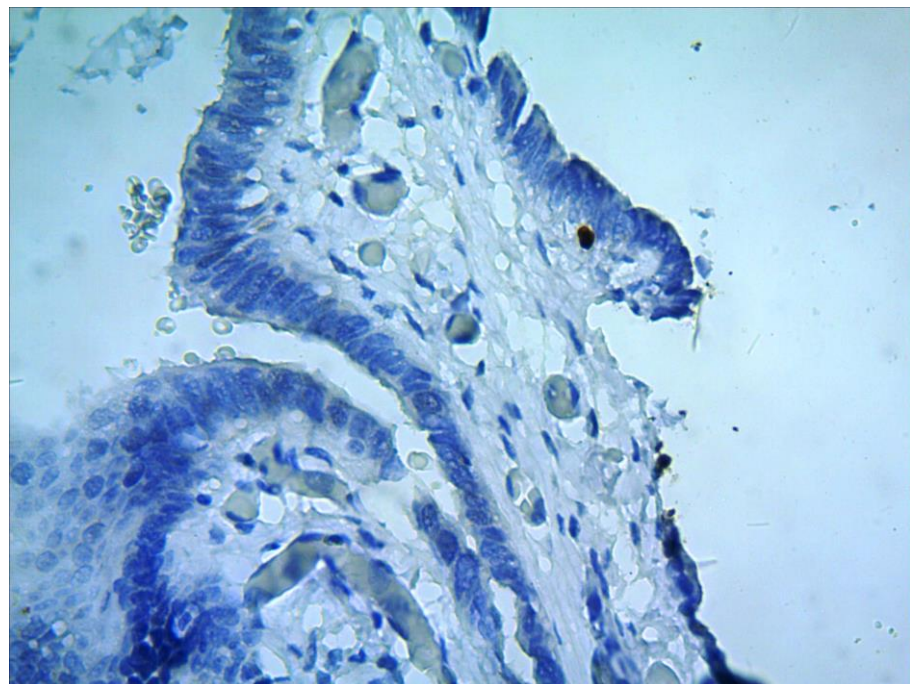


Рисунок 5.3 – Папілярна серозна цистаденома. Г&Е. 3б. × 200.

Муцинозні цистаденоми були представлені утвореннями з шару сполучної тканини різної щільності і високого циліндричного епітелію зі світлою цитоплазмою, яка вміщувала муцин, і з темними гіперхромними ядрами.

Внутрішня стінка муцинозних цистаденом була рівною, гладкою у 83,33% (рис. 5.4) пацієнток і з папілярними розростаннями – у 16,67% (рис. 5.5).

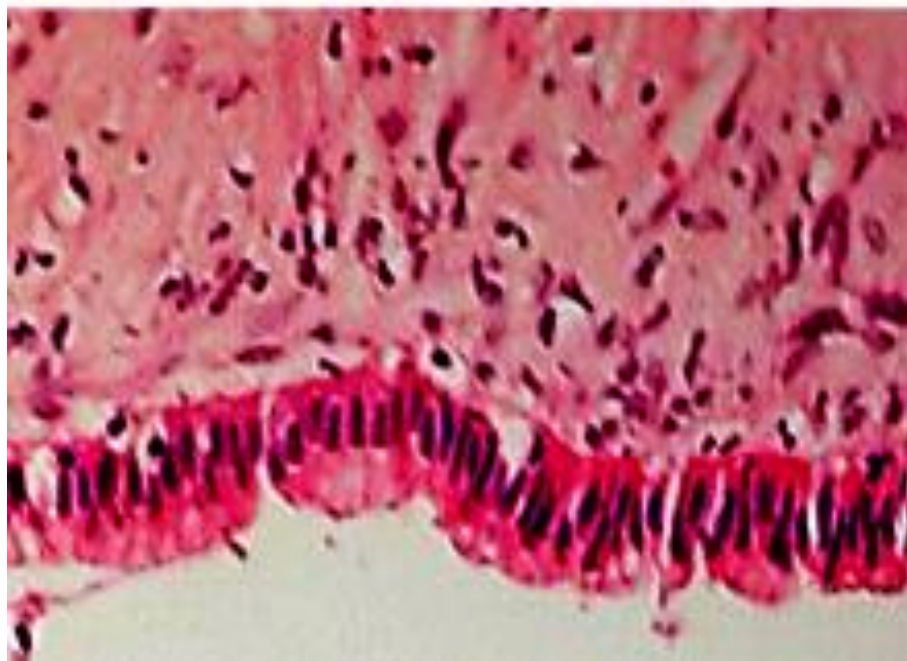


Рисунок 5.4 – Гладкостінна муцинозна цистаденома з високим циліндричним епітелієм. Г&Е. 3б. $\times 200$.

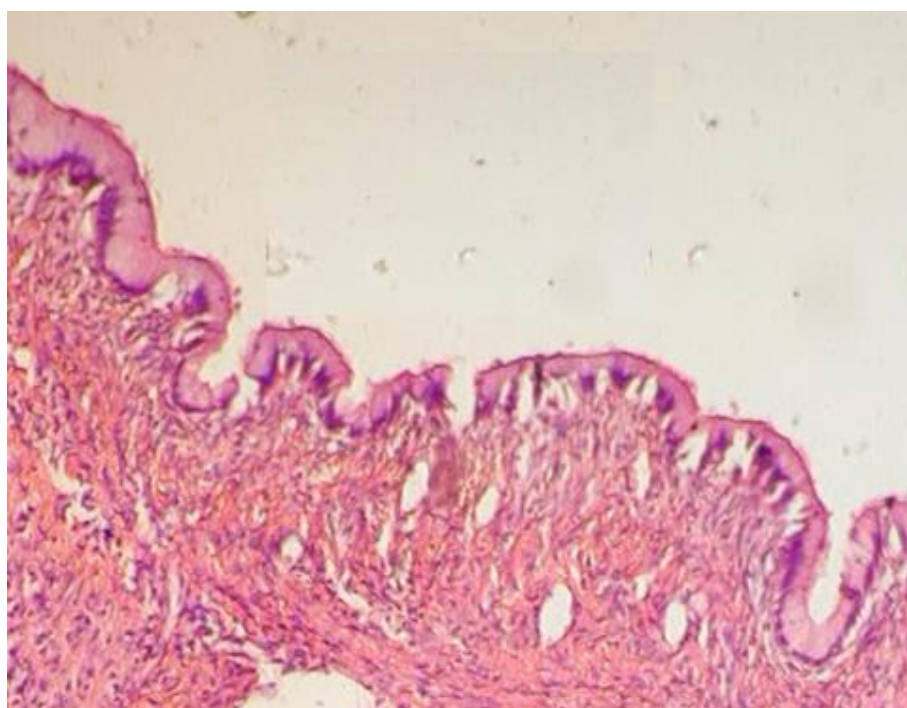


Рисунок 5.5 – Дрібнососочкова муцинозна цистаденома. Г&Е. 3б. $\times 200$.

Товщина капсули та перетинок в муцинозних цистаденомах варіювала від 1 до 2 мм. Характерною рисою муцинозних цистаденом була багатокамерність і наявність дрібних цистаденом (рис. 5.6) під утвореннями, з приводу яких виконувалося оперативне втручання.

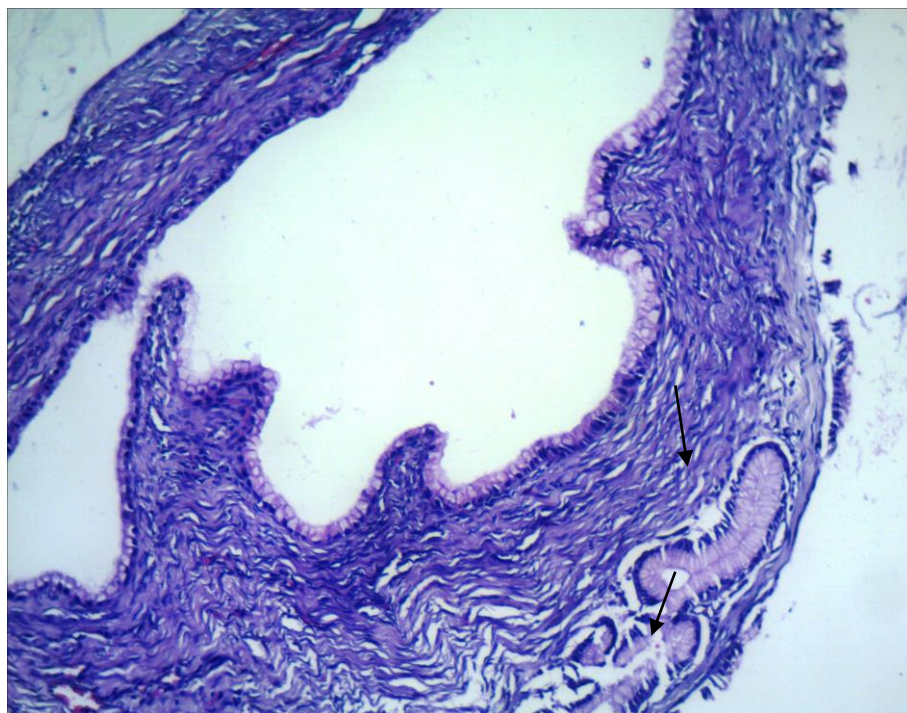


Рисунок 5.6 – Багатокамерна муциозна цистаденома з наявністю дрібних цистаденом (стрілки) під великою камерою. Г&Е. Зб. $\times 200$.

При вивченні вмісту Ki-67 в досліджуваних утвореннях встановлено, що він помірно експресувався в епітелії серозних цистаденом в активному епітеліальному вистеленні та в сосочкових структурах (рис. 5.7), а в муцинозних цистаденомах, навіть при великих розмірах, цей онкопротеїн практично не реєструвався (рис. 5.8).

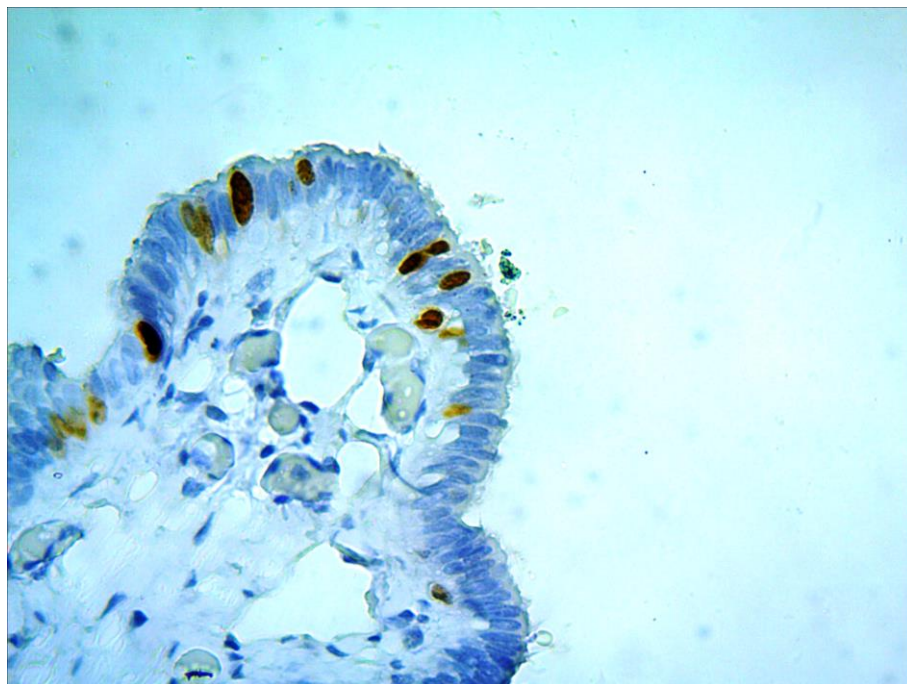


Рисунок 5.7 – Помірна експресія онкопротеїну Ki-67 в папілярній серозній цистаденомі. ІГХ з МАТ до Ki-67. 36. × 200.

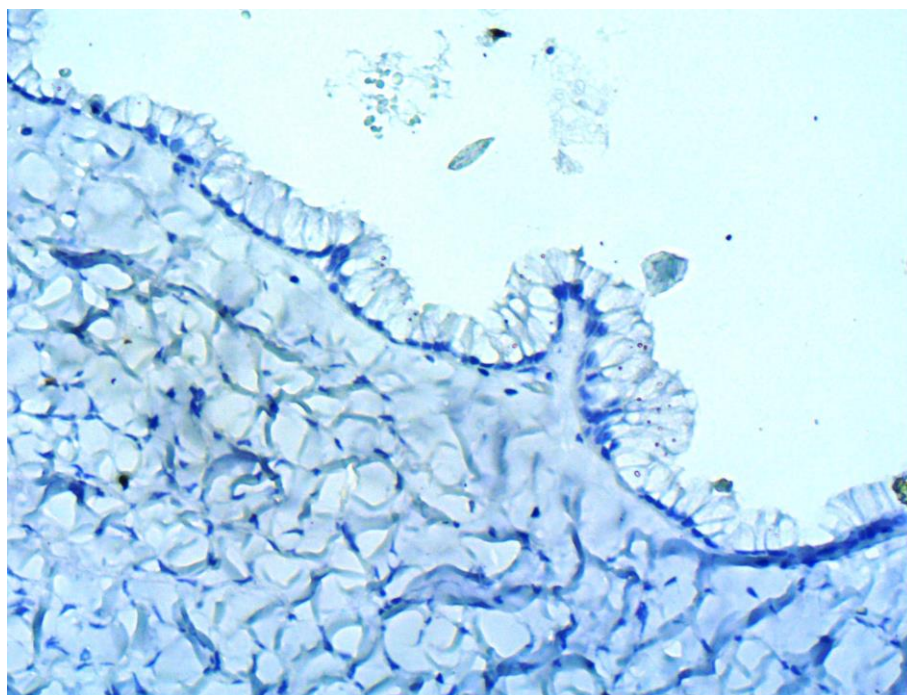


Рисунок 5.8 – Відсутність експресії онкопротеїну Ki-67 в муцинозній цистаденомі. ІГХ з МАТ до Ki-67. 36. × 200.

Характерним для серозних і муцинозних цистаденом було накопичення в їх клітинах рецепторів лектинів WGA, PNA та SBA (рис. 5.9, рис. 5.10, рис. 5.11).

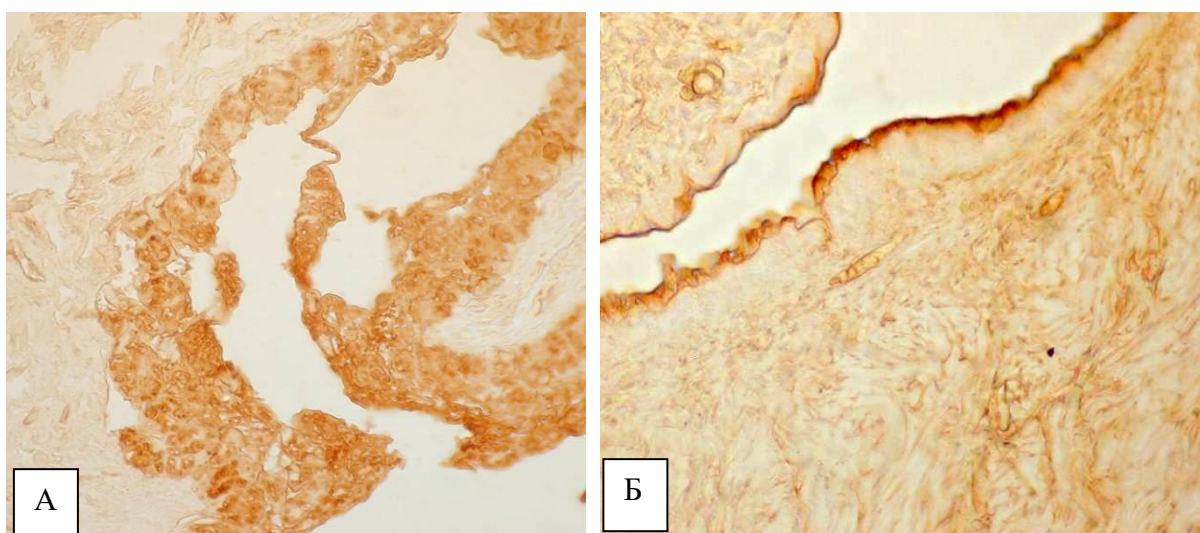


Рисунок 5.9 – Нерівномірне, від помірного до високого накопичення рецепторів лектину пшениці (WGA) в епітелії муцинозної (А) та серозної цистаденоми (Б). Обробка зрізів лектином пшениці з пероксидазою. Зб. $\times 400$.

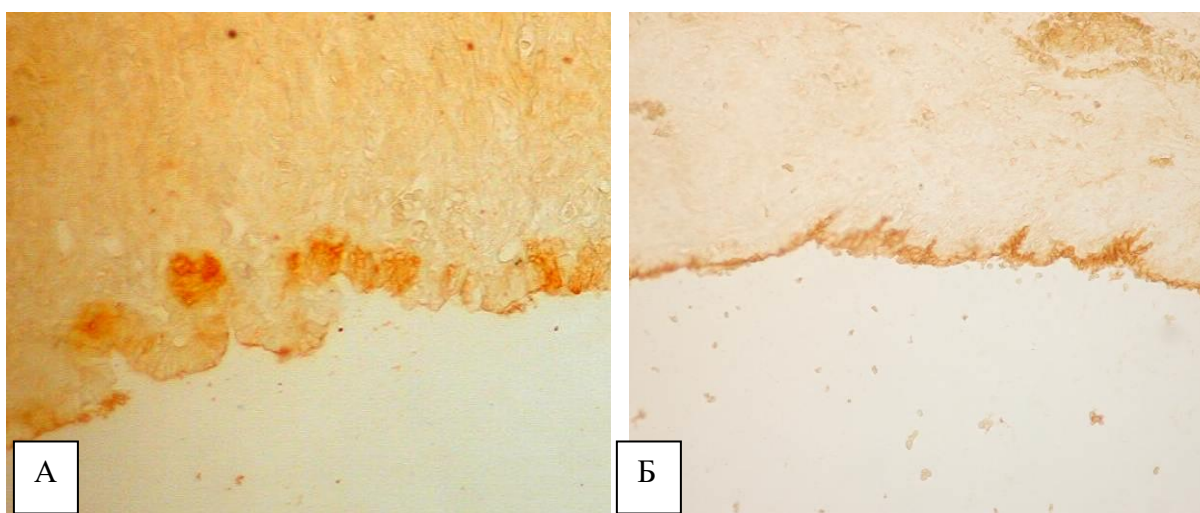


Рисунок 5.10 – Нерівномірне, від слабкого до високого накопичення рецепторів лектину арахісу (PNA) в епітелії муцинозної (А. Зб. $\times 400$) та серозної цистаденоми (Б. Зб. $\times 200$). Обробка зрізів лектином арахісу з пероксидазою.

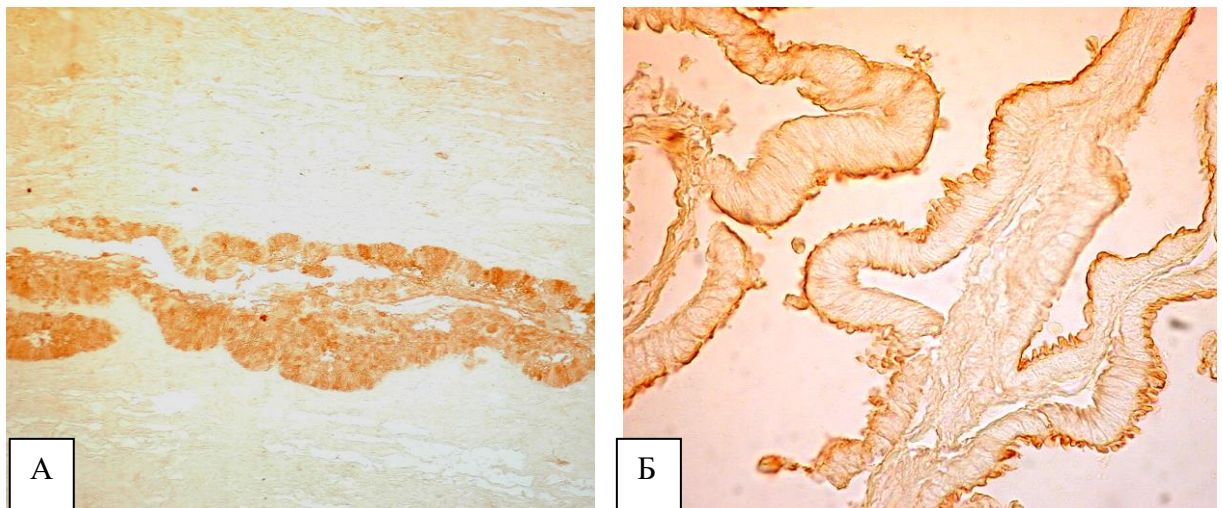


Рисунок 5.11 – Нерівномірне помірне накопичення рецепторів лектину сої (SBA) в цитоплазмі епітелію муцинозної (А. Зб. $\times 100$) та апікальній частині епітелію папілярної серозної (Б. Зб. $\times 400$) цистаденоми. Обробка зрізу лектином сої з пероксидазою.

Серед рецепторів глікокон'югатів в епітелії деяких серозних цистаденом найбільшим був вміст рецепторів PNA і WGA. Папілярні серозні цистаденоми відрізнялися помірним накопиченням в епітелії сосочків на протяжці всієї цитоплазми рецепторів лектинів SBA, VAL (рис. 5.12Б) і WGA (див. рис. 5.9Б).

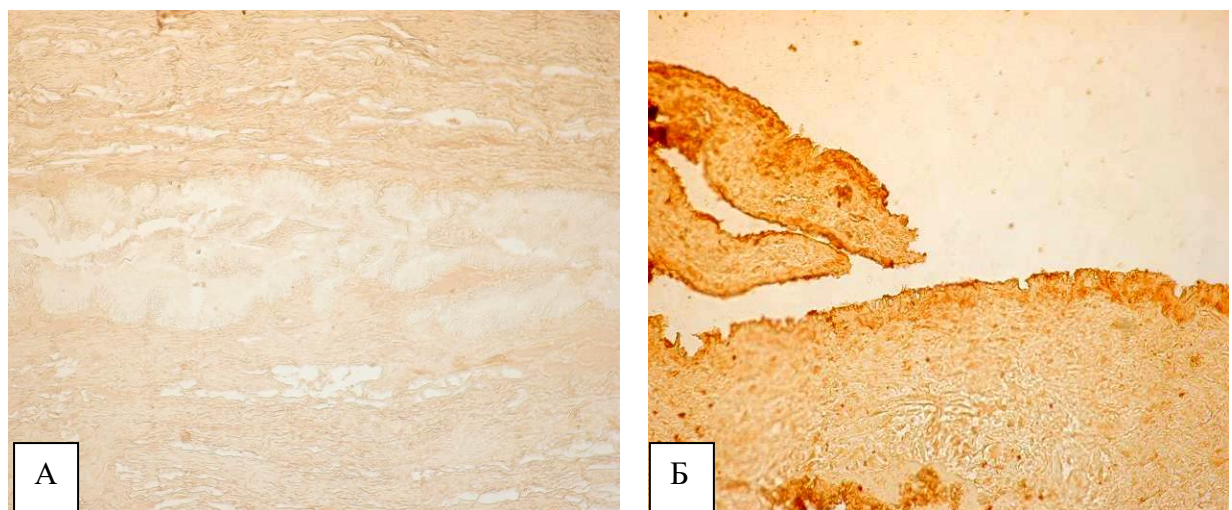


Рисунок 5.12 – Сліди рецепторів лектину омели (VAL) в епітелії муцинозної цистаденоми (А) та помірне накопичення в епітелії сосочків папілярної серозної (Б) цистаденоми. Обробка зрізів лектином омели з пероксидазою. Зб. $\times 400$.

Для муцинозних цистаденом було характерним накопичення глікокон'югатів в епітеліальному вистеленні. Найбільш інтенсивною і рівномірною в муцинозних цистаденомах була експресія рецепторів SNA, який зв'язує нейрамінову кислоту, і SBA (рис. 5.13). Також спостерігалася мозаїчна інтенсивна експресія рецепторів PNA, WGA, LAL, LCA, HPA.

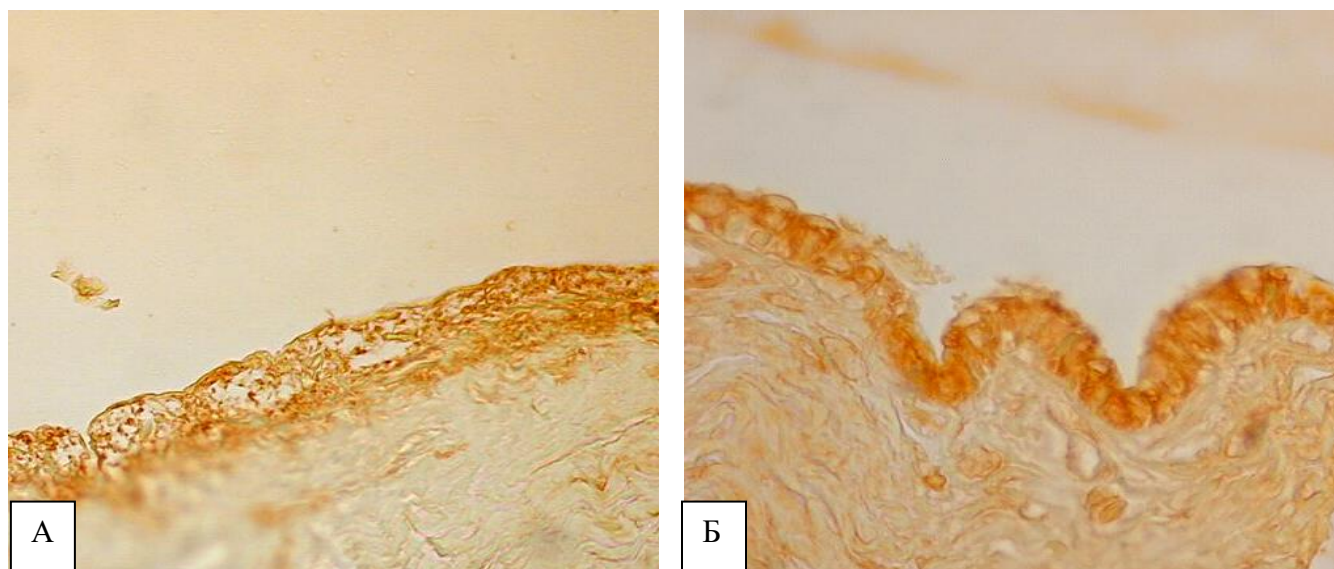


Рисунок 5.13 – Високий вміст рецепторів лектину бузини (SNA) в епітелії гладкостінної (А) та папілярної (Б) муцинозної цистаденоми. Обробка зрізу лектином бузини з пероксидазою. Зб. $\times 400$.

Таким чином, експресія Ki-67 в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників свідчить про те, що гіперпроліферативний потенціал серозних цистаденом яєчників вищий, ніж муцинозних цистаденом. Зміни молекулярно-просторової структури глікокон'югатів поверхонь плазмолемі клітин і зростання рухливості мембранних рецепторів лектинів при серозних та муцинозних цистаденомах обумовлюють відсутність контактного гальмування проліферації.

5.2. Вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках

Імуногістохімічне дослідження експресії iNOS показало переважно слабкий її рівень в фолікулярних кістах і доброякісних цистаденомах, але високий – в цистаденокарциномах (табл. 5.1, рис. 5.14, рис. 5.15).

Таблиця 5.1 – Інтенсивність імуногістохімічного забарвлення iNOS в стінках видалених утворень, n (%)

Гістоструктура утворень	Слабка інтенсивність експресії iNOS (+/- або +)	Підвищена інтенсивність експресії iNOS (++ або +++)
Фолікулярні кісти, n=40	28(70,00) ^ц	12(30,00) ^ц
Серозні цистаденоми, n=60	43(71,67) ^ц	17(28,33) ^ц
Муцинозні цистаденоми, n=60	41(68,33) ^ц	19(31,67) ^ц
Цистаденокарциноми яєчників, n=30	3(10,00) ^{ф,с,м}	27(90,00) ^{ф,с,м}
Примітка. ^{ф, с, м, ц} – вірогідна різниця з групами жінок з фолікулярними кістами, з серозними цистаденомами, з муцинозними цистаденомами, з цистаденокарциномами (p<0,05).		

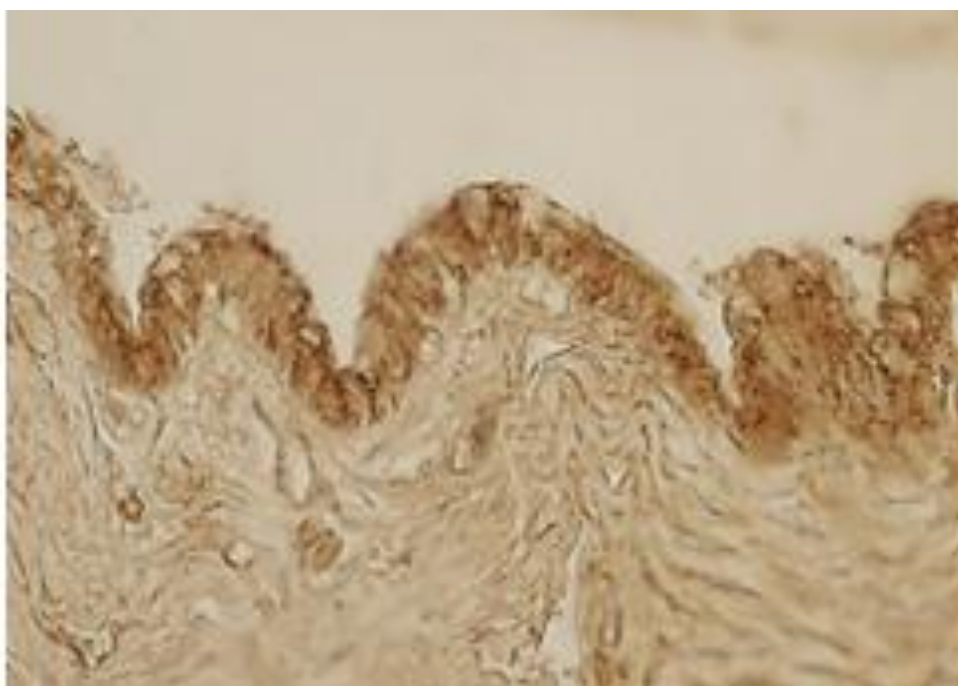


Рисунок 5.13 – Підвищена інтенсивність імуногістохімічного забарвлення iNOS в стінці муцинозної цистаденоми. ІГХ з ПАТ до NOS-2.3б. ×200.

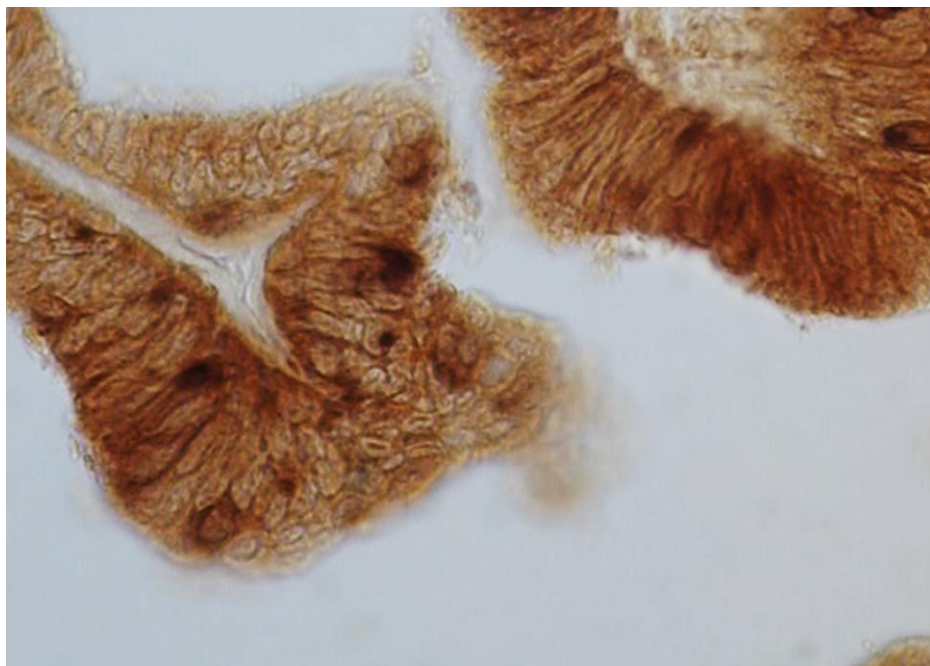


Рисунок 5.14 – Гіперекспресія iNOS в стінці високодиференційованої цистаденокарциноми. ІГХ з ПАТ до NOS-2. Зб.×300.

Таким чином, вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках має двоякий характер. Зниження експресії NO та незначна активність iNOS можуть сприяти утворенню кістозних пухлиноподібних та доброякісних пухлинних утворень в яєчниках. Гіперекспресія NO і підвищена активність iNOS пов'язані з процесами малігнізації кістозних утворень епітеліального походження.

Матеріали розділу представлені в друкованих працях [141, 142]:

1. Носенко О. М. Склад рецепторів лектинів в серозних та муцинозних цистаденомах яєчників / О.М. Носенко, В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 16-18.

2. Дубініна В.Г. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «Юстон»», 2016. – Т. 38, №2. – С.166-172.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ВІДНОВЛЕННЯ САНОГЕНЕЗУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ДОБРОЯКІСНИМИ ЕПІТЕЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ НЕЕНДОМЕТРІОЇДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Нами була впроваджена запропонована схема відновлення саногенезу у жінок репродуктивного віку групи СО з серозними цистаденомами і групи МО з муцинозними цистаденомами. Слід відмітити, що до початку лікування групи СО і СП; МО і МП були гомогенними за показниками гормонального гомеостазу, вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, нітрозативного статусу і експресії МСМ (табл. 6.1-6.8), що дозволило порівнювати результати післяопераційної реабілітації.

6.1. Стан показників гормонального гомеостазу в динаміці лікування в залежності від методики післяопераційної реабілітації

При оцінці показників гормонального гомеостазу в динаміці лікування виявлено зниження рівнів гонадотропінів: вірогідне – ЛГ в групі СО в 1,76 ($p < 0,01$); в групі СП – в 1,52 ($p < 0,01$); в групі МО – в 1,72 ($p < 0,01$) і в групі МП – в 1,26 ($p < 0,01$) рази; невірогідне ФСГ – відповідно в 1,18 ($p > 0,05$); в 1,07 ($p > 0,05$); в 1,02 ($p > 0,05$) і в 1,03 ($p > 0,05$).

У результаті у досліджуваних жінок групи СО і МО після закінчення реабілітації рівень ЛГ був нижче, ніж в групах СП і МП відповідно в 1,17 ($p < 0,02$) і в 1,19 ($p < 0,03$) рази, а рівень ФСГ – в 1,11 ($p < 0,03$) і в 1,12 ($p < 0,01$) рази (табл. 6.1).

Під впливом проведеного лікування рівень ПРЛ в досліджуваних групах практично не змінився (див. табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Динаміка вмісту гонадотропінів у сироватці периферичної крові у досліджуваних жінок з прооперованими епітеліальними цистаденомами після операції в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Група	Час відносно лікування	ЛГ, МО/л	ФСГ, МО/л	ПРЛ, нг/мл
СО, n=30	до	13,59±1,06 ^к	5,30±0,44 ^к	8,74±0,67
	після	7,72±0,27 ^{к,сп,*}	4,51±0,08 ^{к,сп}	9,85±0,35
СП, n=30	до	13,72±0,88 ^к	5,39±0,43 ^к	9,45±0,67
	після	9,04±0,48 ^{к,со,*}	5,02±0,21 ^{к,со}	9,39±0,53
МО, n=30	до	12,90±0,65 ^к	4,43±0,34	11,36±0,75
	після	7,52±0,21 ^{к,мп,*}	4,36±0,06 ^{к,мп}	9,02±0,55*
МП, n=30	до	11,25±0,62 ^к	5,03±0,38 ^к	11,49±0,64
	після	8,93±0,58 ^{к,мо,*}	4,87±0,15 ^{к,мо}	9,91±0,42*
К, n=30		4,86±0,18	4,02±0,18	9,68±0,68
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП ($p < 0,05$); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування ($p < 0,05$).				

Після проведеного лікування відмічалася тенденція до зниження вмісту в сироватці крові Е₂ та П, але вірогідних відмінностей між групами з різними методиками ведення післяопераційного періоду не відмічалася (табл. 6.2).

У той же час сироваткова концентрація Т в групі СО в 1,91 ($p < 0,01$); в групі СП – в 1,67 ($p < 0,01$); в групі МО – в 1,91 ($p < 0,01$) і в групі МП – в 1,59 ($p < 0,01$) рази. У результаті рівень Т після лікування в групі СО був менше за такий в групі СП в 1,21 ($p < 0,01$) рази; а в групі МО порівняно з групою МП – в 1,19 ($p < 0,01$).

Таким чином, розроблена схема післяопераційної реабілітації призводить до вірогідного зниження рівнів ЛГ при серозних цистаденомах в 1,76 ($p < 0,01$) рази і при муцинозних цистаденомах – в 1,72 ($p < 0,01$), а також зменшення середньої концентрації Т відповідно в 1,91 ($p < 0,01$) і в 1,91 ($p < 0,01$) рази.

Таблиця 6.2 – Динаміка вмісту стероїдних гормонів у сироватці периферичної крові у досліджуваних жінок з прооперованими епітеліальними цистаденомами в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Група	Час відносно лікування	E_2 , пмоль/л	P , нмоль/л	T , нмоль/л
СО, n=30	до	$1,39 \pm 0,89^k$	$2,68 \pm 0,36$	$5,63 \pm 0,44^k$
	після	$0,53 \pm 0,25$	$2,36 \pm 0,24$	$2,95 \pm 0,05^{k,sp,*}$
СП, n=30	до	$0,97 \pm 0,19^k$	$2,58 \pm 0,29$	$5,93 \pm 0,37^k$
	після	$0,80 \pm 0,17^k$	$2,92 \pm 0,21^k$	$3,56 \pm 0,06^{k,co,*}$
МО, n=30	до	$2,00 \pm 0,89^k$	$4,18 \pm 0,50^k$	$5,47 \pm 0,40^k$
	після	$0,89 \pm 0,17^{k,*}$	$2,73 \pm 0,23^{k,*}$	$2,86 \pm 0,35^{k,mp,*}$
МП, n=30	до	$1,55 \pm 0,55^k$	$4,07 \pm 0,52^k$	$5,38 \pm 0,41^k$
	після	$0,77 \pm 0,22^{k,*}$	$2,37 \pm 0,32^k$	$3,39 \pm 0,20^{k,mo,*}$
К, n=30		$0,36 \pm 0,02$	$2,31 \pm 0,22$	$2,03 \pm 0,16$
Примітки: 1. k, co, sp, mo, mp – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП ($p < 0,05$); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування ($p < 0,05$).				

6.2. Динаміка показників вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, нітрозативного гомеостазу і ендогенної інтоксикації у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації

Проведене лікування привело до вірогідного зниження в усіх досліджуваних групах в динаміці вмісту таких показників вільнорадикального окислення, як ДК ненасичених жирних кислот у плазмі периферичної крові, рівня МДА в еритроцитах крові і перекисного гемолізу еритроцитів (табл. 6.3). Але рівень ДК в групах СО і МО був нижче такого в групах СП і МП в 1,12 ($p < 0,01$) і в 1,11 ($p < 0,02$) раза; МДА – в 1,15 ($p < 0,01$) і в 1,13 ($p < 0,02$) раза; ПГЕ

– в 1,33 ($p<0,01$) і в 1,22 ($p<0,04$), що вказує на ефективність розробленої методики.

Таблиця 6.3 – Динаміка показників вільнорадикального окислення у зпрооперованими епітеліальними цистаденомами в залежності від методу реабілітації, $M\pm m$

Група	Час відносно лікування	ДК, Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	ПГЕ, %
СО, n=30	до	2,80±0,05 ^к	12,81±0,42 ^к	6,50±0,42 ^к
	після	2,33±0,06 ^{к,сп,*}	8,32±0,31 ^{к,сп,*}	4,65±0,07 ^{сп,*}
СП, n=30	до	2,85±0,05 ^к	13,12±0,36 ^к	6,73±0,46 ^к
	після	2,61±0,07 ^{к,со,*}	9,60±0,28 ^{к,со,*}	6,19±0,33 ^{к,со,*}
МО, n=30	до	2,85±0,05 ^к	13,23±0,39 ^к	7,04±0,49 ^к
	після	2,49±0,08 ^{к,мп,*}	8,65±0,38 ^{к,мп,*}	4,98±0,32 ^{мп,*}
МП, n=30	до	2,97±0,06 ^к	13,01±0,40 ^к	6,68±0,50 ^к
	після	2,76±0,07 ^{к,мо,*}	9,81±0,32 ^{к,мо,*}	6,06±0,41 ^{к,мо}
К, n=30		2,09±0,02	7,05±0,20	4,49±0,13
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП ($p<0,05$); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування ($p<0,05$).				

Зниження рівня оксидантів проходило на тлі підвищення активності ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту. Активність каталази і СОД підвищилася після лікування в групі СО в 1,32 ($p<0,01$) і 1,23 ($p<0,01$), в групі СП – в 1,12 ($p<0,01$) і 1,32 ($p<0,01$), в групі МО – в 1,24 ($p<0,01$) і в 1,28 ($p<0,01$), в групі МП – в 1,20 ($p<0,01$) і в 1,35 ($p<0,01$), таким чином, нормалізувалася у всіх групах, але не мала вірогідних відмінностей в групах СО і МО порівняно з групами СП і МП (табл. 6.4). ЗАОА плазми збільшилася у жінок групи СО в 1,18 ($p<0,01$), групи СП – в 1,12 ($p<0,01$), групи МО – в 1,15 ($p<0,01$) і групи МП – в 1,06 ($p<0,01$), що привело до більш високих рівнів її в

групі СО порівняно з групою СП – (49,40±0,56) проти (47,40±0,78)% (p<0,04), в групі МО порівняно з групою МП – (48,47±0,69) проти (44,59±0,54)% (p<0,01).

Таблиця 6.4 – Динаміка ЗАОА плазми та ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, M±m

Група	Час відносно лікування	Каталаза, мкат/л	СОД, Од/мг білка	ЗАОА плазми, %
СО, n=30	до	12,97±0,65 ^к	0,088±0,005	41,70±0,69 ^к
	після	17,16±0,63 [*]	0,108±0,006 [*]	49,40±0,56 ^{сп, *}
СП, n=30	до	14,41±0,77 ^к	0,074±0,007 ^к	42,27±0,88 ^к
	після	16,20±0,46 [*]	0,098±0,006 [*]	47,40±0,78 ^{к, со, *}
МО, n=30	до	13,80±0,78 ^к	0,082±0,006	41,33±0,94 ^к
	після	17,05±0,63 [*]	0,105±0,005 [*]	48,47±0,69 ^{мп, *}
МП, n=30	до	13,14±0,76 ^к	0,072±0,006 ^к	42,03±0,80 ^к
	після	15,81±0,69 [*]	0,097±0,005 [*]	44,59±0,54 ^{к, мо, *}
К, n=30		17,14±0,37	0,095±0,004	49,80±0,38
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП (p<0,05);				
2. [*] – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування (p<0,05).				

Розроблена методика реабілітації привела до збільшення активності таких неферментних компонентів системи антиоксидантного захисту, як вітаміни ретинол і α-токоферол, а також церулоплазміну (табл. 6.5). У результаті рівень ретинолу в групі СО перевищував такий в групі СП після лікування в 1,08 (p<0,04) раз; α-токоферолу – в 1,05 (p<0,05); церулоплазміну – в 1,08 (p<0,01); в групі МО був більше аналогічного в групі МП відповідно в 1,19 (p<0,01); в 1,06 (p<0,02) і в 1,10 (p<0,01).

Таблиця 6.5 – Динаміка сироваткового вмісту вітамінних антиоксидантів та церулоплазміну у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$, у мкмоль/л

Група	Час відносно лікування	Ретинол	α-токоферол	Церулоплазмін
СО, n=30	до	2,70±0,06 ^к	5,58±0,11 ^к	2,38±0,11 ^к
	після	2,99±0,08 ^{*,сп}	6,46±0,11 ^{*,сп}	2,49±0,02 ^{сп}
СП, n=30	до	2,69±0,07 ^к	5,95±0,12 ^к	2,25±0,05 ^к
	після	2,77±0,07 ^{к,со}	6,16±0,11 ^{со}	2,31±0,05 ^{к,со}
МО, n=30	до	2,82±0,06 ^к	5,95±0,16 ^к	2,23±0,09 ^к
	після	3,10±0,07 ^{*,мп}	6,44±0,11 ^{*,мп}	2,50±0,04 ^{*,мп}
МП, n=30	до	2,60±0,05 ^к	5,71±0,11 ^к	2,23±0,03 ^к
	після	2,61±0,06 ^{к,мо}	6,07±0,12 ^{*,мо}	2,28±0,03 ^{к,мо}
К, n=30		3,02±0,05	6,35±0,11	2,50±0,02
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП (p<0,05); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування (p<0,05).				

Аналіз ферментативної активності глутатіону у прооперованих жінок в динаміці лікування показав вірогідне зниження активності GPO і GST, підвищення активності GPO, що привело до збільшення рівнів GSH. Внаслідок цього у пацієток з серозними цистаденомами рівень GPO в групі СО знизився порівняно з аналогічним в групі СП в 1,06 (p<0,01) раза, GST – в 1,08 (p<0,01), активність GRD підвищилася в 1,60 (p<0,01) раза, вміст GSH – в 1,13 (p<0,02); в групі МО – відповідно в 1,07 (p<0,02); в 1,07 (p<0,01); в 1,50 (p<0,01); в 1,11 (p<0,01) (p<0,01) раза (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Динаміка показників системи глутатіону у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$

Група	Час відносно лікування	GSH, мкмоль/л	GPO, мкмоль/ (хв. · мг)	GRD, мкмоль/ (хв. · мг)	GST, мкмоль/ (хв. · мг)
СО, n=30	до	1195,38±59,60 к	0,361±0,005 к	0,094±0,002	0,359±0,004 к
	після	1353,10±53,06 сп,*	0,332±0,005 сп,*	0,199±0,002 к, сп,*	0,320±0,004 к, сп,*
СП, n=30	до	1126,26±29,49 к	0,358±0,004 к	0,091±0,003 к	0,364±0,005 к
	після	1201,26±29,49 к,со	0,351±0,004 к,со	0,124±0,003 к,со,*	0,346±0,005 к,со,*
МО, n=30	до	1001,20±50,78 к	0,377±0,006 к	0,064±0,002 к	0,371±0,005 к
	після	1334,53±45,38 мп,*	0,344±0,006 мп,*	0,175±0,002 к, мп,*	0,329±0,005 к, мп,*
МП, n=30	до	999,76±18,18 к	0,384±0,006 к	0,081±0,016 к	0,365±0,006 к
	після	1197,76±18,18 к,мо,*	0,367±0,006 к,мо	0,117±0,016 к,мо	0,351±0,006 к,мо
К, n=30		1347,66±12,75	0,327±0,004	0,217±0,001	0,300±0,005
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП ($p < 0,05$); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування ($p < 0,05$).					

При оцінці стану системи NO встановлено, що в динаміці лікування у пацієнок групи СО рівень L-аргініну в периферичній крові підвищився у групі СО в 1,15 ($p < 0,01$) раза; в групі СП – в 1,07 ($p > 0,05$); в групі МО – в 1,17 ($p < 0,01$); в групі МП – в 1,08 ($p < 0,01$); вміст NO_x – в 1,07 ($p < 0,01$); в 1,03 ($p > 0,05$); в 1,09 ($p < 0,01$); в 1,01 ($p > 0,05$) (табл. 6.7). В результаті рівень L-аргініну нормалізувався і був більше в групах СО і МО за такий в групах СП і МП відповідно в 1,09 ($p < 0,02$) і 1,09 ($p < 0,01$) раза; NO_x – в 1,08 ($p < 0,01$) і в в 1,09 ($p < 0,01$) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7 – Динаміка вмісту L-аргініну і сироваткових нейтральних метаболітів NO у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, M±m

Група	Час відносно лікування	L-аргінін, мг/л	NO _x , мкмоль/л
СО, n=30	до	19,47±0,47 ^к	24,61±0,37 ^к
	після	22,40±0,43 ^{сп,*}	26,23±0,21 ^{сп,*}
СП, n=30	до	19,18±0,61 ^к	23,73±0,40 ^к
	після	20,56±0,62 ^{к,со}	24,37±0,41 ^{к,со}
МО, n=30	до	18,91±0,39 ^к	24,06±0,48 ^к
	після	22,41±0,10 ^{мп,*}	26,13±0,18 ^{к,мп,*}
МП, n=30	до	19,18±0,29 ^к	23,72±0,51 ^к
	після	20,66±0,76 ^{к,мо,*}	24,03±0,53 ^{к,мо}
К, n=30		22,70±0,23	26,19±0,24
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП (p<0,05); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування (p<0,05).			

Проведене лікування привело до зниження в периферичній крові таких МСМ, як амінопептиди, пептиди, нуклеотиди і ароматичні хромофори (табл. 6.8). При цьому рівень МСМ 238 нм в групі СО порівняно з групою СП був нижчий в 1,13 (p<0,01) раза і в групі МО порівняно з групою МП – в 1,13 (p<0,01); МСМ 254 нм – в 1,17 (p<0,01) і в 1,15 (p<0,02); МСМ 260 нм – в 1,05 (p<0,01) і в 1,12 (p<0,01); МСМ 280 нм – в 1,23 (p<0,01) і в 1,21 (p<0,01).

Таким чином, застосування розробленої методики післяопераційної реабілітації приводить порівняно з жінками з традиційною реабілітацією до вірогідного зниження активності показників вільнорадикального окислення і перекисного гемолізу еритроцитів; підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, зниження ендогенної інтоксикації (табл. 6.8).

Таблиця 6.8 – Динаміка вмісту МСМ у прооперованих жінок в післяопераційному періоді в залежності від методу реабілітації, $M \pm m$, Од/мл

Група	Час відносно лікування	МСМ 238 нм	МСМ 254 нм	МСМ 260 нм	МСМ 280 нм
СО, n=30	до	0,844±0,021 к	0,275±0,010 к	0,241±0,008 к	0,301±0,009 к
	після	0,714±0,014 к,сп,*	0,211±0,005 сп,*	0,198±0,006 сп,*	0,210±0,005 к, сп,*
СП, n=30	до	0,888±0,022 к	0,268±0,009 к	0,247±0,009 к	0,285±0,008 к
	після	0,805±0,019 к,со,*	0,246±0,008 к,со	0,207±0,007 к,со	0,258±0,006 к,со,*
МО, n=30	до	0,873±0,023 к	0,290±0,014 к	0,247±0,010 к	0,309±0,008 к
	після	0,712±0,017 мп,*	0,230±0,007 к, мп,*	0,198±0,006 к,мп,*	0,225±0,007 мп,*
МП, n=30	до	0,840±0,021 к	0,280±0,013 к	0,230±0,007 к	0,305±0,010 к
	після	0,802±0,016 к,мо	0,265±0,013 к,мо	0,222±0,005 к,мо	0,273±0,008 к,мо,*
К, n=30		0,680±0,005	0,210±0,003	0,202±0,005	0,229±0,005
Примітка: 1. ^{к, со, сп, мо, мп} – різниця статистично вірогідна відносно показників груп К, СО, СП, МО, МП ($p < 0,05$); 2. * – різниця статистично вірогідна відносно показника до лікування ($p < 0,05$).					

6.3. Відновлення репродуктивної функції у прооперованих жінок в залежності від методики реабілітації

При спостереженні за прооперованими жінками протягом року було встановлено, що вагітність наставала частіше в групах СО і МО порівняно з групами СП і МП – в 1,57 ($p < 0,04$) і в 1,67 ($p < 0,04$) рази. Однієї жінки з групи СП розвинулася ектопічна вагітність, у 2 (6,67%) групи СП, 1 (3,33%) групи МО і 3 (10,00%) пацієнток вагітність, що настала, закінчилася мимовільним абортom. Кількість пологів в групі СО (73,33%) перевищувала таку в групі СП (36,67%) в 2,00 ($p < 0,01$) рази, в групі МО порівняно з групою МП – в 2,11 ($p < 0,01$) рази (табл.

6.9).

Таблиця 6.9 – Результати відновлення репродуктивної функції у прооперованих жінок в залежності від методики реабілітації, n (P, %)

Група	Настання вагітності протягом року	Ектопічна вагітність	Мимовільний аборт	Пологи
СО, n=30	22(73,33) ^{со}	0(0,00)	0(0,00)	22(73,33) ^{со}
СП, n=30	14(46,67) ^{сп}	1(3,33)	2(6,67)	11(36,67) ^{сп}
МО, n=30	20(66,67) ^{мо}	0(0,00)	1(3,33)	19(63,33) ^{мо}
МП, n=30	12(40,00) ^{мо}	0(0,00)	3(10,00)	9(30,00) ^{мо}

Примітка. ^{со, сп, мо, мп} – різниця вірогідна відносно показників груп СО, СП, МО, МП (p<0,05).

Таким чином, застосування розробленої методики післяопераційної реабілітації у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин вірогідно приводить порівняно з жінками з традиційною реабілітацією до збільшення числа випадків настання вагітності і пологів при серозних цистаденомах в 1,57 (p<0,04) і в 2,00 (p<0,01) раза, при муцинозних цистаденомах – в 1,67 (p<0,04) і в 2,11 (p<0,01) раза.

Матеріали розділу представлені в друкованих працях [143, 144]:

1. Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріоїдного походження / М. А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 31, №5. – С. 2-7.

2. Дубініна В.Г. Проблеми рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, К.М. Візір, М.А. Лисенко // Мат-ли міжнар. наук.-практ. конф-ції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» м. Одеса, 6-7 лютого 2015 року. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 42-45.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як відомо, процеси в живих системах регулюються на різних рівнях - від молекулярного до організменного. Цей важливий механізм компенсаторно-приспосувальних реакцій діє і в нормі, і при патології, сприяє одужанню організму. На думку академіка Г.Н. Крижанівського, основоположника теорії дизрегуляційної патології, регуляцію процесів в організмі здійснює такий механізм як загальний інтегративний контроль організму. Основний принцип його полягає в тому, що відхилення будь-якого показника життєдіяльності від референтних значень є стимулом для повернення назад – до норми. Саме загальний інтегративний контроль забезпечує структурно-функціональну цілісність організму, його адекватну реакцію на дію різних подразників [145]. Це відбувається завдяки принципу «сигнальних відхилень». Його суть полягає в тому, що при зміні будь-яких показників спеціалізовані рецептори сприймають цю зміну і реагують на неї необхідним чином, перш ніж вона досягне небезпечної для життя ступеня. Так відбувається адекватна реакція організму, спрямована на підтримку його цілісності, нормальне протікання фізіологічних і біохімічних процесів. Таким чином, основною функцією загального інтегративного контролю є утримання організму в межах здорового стану. Однак, в роботі загального інтегративного контролю, як і в будь-якому механізмі, можливі «поломки» і порушення, які закономірно призводять до дизрегуляції процесів, що протікають в організмі. Основними пусковими механізмами дизрегуляції є стрес, надмірне вільнорадикальне окислення, токсичні продукти метаболізму, надмірна дія нейромедіаторів та ін. [146].

Як і кожен патологічний процес, дизрегуляційна патологія залишає після себе патологічний слід. Цей слід ще дуже активний під час клінічного одужання; він ще досить значущий на цій стадії, але не проявляється, оскільки прикритий компенсаторними і пластичними процесами. Однак при новому патогенному впливі, який порушує механізми прикриття і підсилює латентний патологічний

слід, останній, активується і може викликати рецидив. За традиційною медичною термінологією, латентний патологічний слід є місцем найменшого опору (*locus minoris resistentiae*). Внаслідок цього на стадії клінічного одужання відносно легко виникають рецидиви. Тому після цієї стадії одужання повинен бути здійснений реабілітаційний період, необхідний для того, щоб латентні патологічні сліди або зникли, або були міцно «замуровані» пластичними саногенетичними механізмами. Ліквідації сліду повинна сприяти адекватна патогенетична терапія [145].

Тому метою нашого дослідження стало підвищення числа випадків настання та виношування вагітності у жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження шляхом розробки та впровадження комплексної патогенетично обґрунтованої методики лікування на підставі вивчення особливостей основних систем саногенезу при цій патології.

Для вирішення поставленої мети була визначена значущість сучасних методів діагностики доброякісних епітеліальних утворень яєчників; оцінений вихідний стан гормонального гомеостазу і особливості вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, нітрозативного статусу та вираженості ендогенної інтоксикації; досліджені імуногістохімічні особливості яєчників з доброякісними епітеліальними пухлинами; розроблена та оцінена методика комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.

Було обстежено 240 жінок репродуктивного віку з яких: 40 – з фолікулярними кістами яєчників (група Ф); 120 пацієнток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників(група Е), з котрих 60 – з серозними цистаденомами (група С), 60 – з муцинозними цистаденомами (група М); 30 хворих на цистаденокарциноми яєчників (група Р); 30 гінекологічно і соматично фертильних здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології та явищ ендометріозу контрольної клінічної групи К; 20 соматично здорових жінок без наявності будь-якої ендокринної патології, з нормальною будовою яєчників, прооперованих з приводу трубного безпліддя, групи К1.

Застосовували клініко-анамнестичні, інструментальні (УЗД, доплерографія, МРТ, лапароскопія), імуноферментні методи, імунохімічні методи з електрохемілюмінісцентною детекцією, фотометричні, морфологічні, лектиногістохімічні, імуногістохімічні та статистичні методи дослідження.

Основна задача при діагностиці доброякісних епітеліальних пухлин яєчників – це виключення малігнізації утворень. Для вирішення цієї задачі ми використовували визначення пухлиносоційованих онкомаркерів, УЗД і МРТ. Рівні онкомаркерів СА 125, СА 19-9, СЕА і НЕ-4 у жінок з серозними ($24,99 \pm 1,77$) Од/мл; ($22,90 \pm 1,80$) Од/мл; ($2,88 \pm 0,25$) нг/мл; ($45,17 \pm 1,57$) пмоль/л та муцинозними ($17,13 \pm 1,10$) Од/мл; ($28,82 \pm 1,90$) Од/мл; ($3,77 \pm 0,67$) нг/мл; ($43,05 \pm 2,06$) пмоль/л цистаденомами були в межах референтних значень. Таким чином, визначення онкомаркерів при доброякісних епітеліальних цистаденомах не несе діагностичного навантаження і застосовується лише для виключення малігнізації утворень.

За даними ультразвукової оваріометрії, усі розміри яєчників досліджуваних груп з оваріальним утвореннями перевищували такі в контролі, але не мали вірогідної різниці поміж собою. При аналізі розмірів самих утворень виявлено, що найбільший діаметр в яєчниках досліджуваних жінок, за даними УЗД, мали муцинозні цистаденоми, що співпадає з даними літератури [7]. Середній найбільший діаметр муцинозних цистаденом в правому яєчнику досліджуваних жінок вірогідно перевищував такий серозних цистаденом в 1,53 раза, фолікулярних кіст – в 1,86, цистаденокарцином – в 1,61, в лівому яєчнику відповідно – в 1,59; в 1,55; в 1,45 раза.

Найбільший діаметр серозних цистаденом у досліджуваних жінок за даними УЗД варіював від 3 до 28 см і у середньому дорівнював в правому яєчнику ($8,09 \pm 0,73$) см, в лівому – ($7,33 \pm 0,43$) см. У 30,00% жінок діаметр серозних цистаденом не перевищував 7 см, у 66,67% був від 7 до 15 см, у 3,33% – понад 15 см.

Серозні цистаденоми зазвичай були представлені однокамерними, круглої або рідко овальної форми кістозними утворами з тонкою стінкою (менше 3 мм)

переважно з анехогенним вмістом. У 86,67% пацієток це були монолатеральні утворення, у 13,33% – білатеральні. Серозні цистаденоми зустрічалися праворуч у 46,67% випадків, ліворуч – у 53,33%. У 25,00% жінок вони були багатокамерними, але в основному (75,00%) – однокамерними утвореннями. Аналогічні дані отримані [147], за даними яких серозні цистаденоми в 20% випадків білатеральні та багатокамерні. В багатокамерних серозних цистаденомах кількість камер варіювала від 2 до 12, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $1,27 \pm 0,07$, в лівому – $1,31 \pm 0,09$. Товщина перетинок між камерами дорівнювала 1-2 мм.

Діаметр муцинозних цистаденом варіював від 2,5 до 35 см і в середньому дорівнював в правому яєчнику ($12,34 \pm 0,97$) см і в лівому – ($11,63 \pm 1,08$) см. У 18,33% жінок розміри утворень були до 7 см, у 55,00% – від 7 до 15 см і у 26,67% – понад 15 см. Муцинозні цистаденоми були переважно монолатеральними (93,33%), а не білатеральними (6,67%). За даними [147], муцинозні цистаденоми білатеральні у менш, ніж 5% пацієток. У 55,00% жінок муцинозні цистаденоми були багатокамерними ураженнями з тонкими стінками, з відсутністю твердих компонентів. В багатокамерних муцинозних цистаденомах у 55,00% жінок кількість камер варіювала від 2 до 11, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $2,51 \pm 0,20$, в лівому – $3,00 \pm 0,27$.

При наявності багатокамерності і потовщенні перетинок, пристінних та інтракістозних включеннях для диференційної діагностики з малігнізованими утвореннями застосовували кольорову та спектральну доплерографію. Особливу увагу приділяли виявленню патологічних судин в центральних розташованих перетинках і в папілярних розростаннях, аналізували декілька різних областей. Судинні елементи в стінці кістозних утворень виявлялися в фолікулярних кістах в 55,00 % випадків, тоді як при серозних цистаденомах – в 81,67%, муцинозних цистаденомах – в 90,00% і при цистаденокарциномах – в 93,33%. Найбільш повільний кровоплин і найбільший судинний опір спостерігався при фолікулярних кістах і гладкостінних серозних цистаденомах. Прискорений діастолічний кровоплин приводив до зниження ІР та ІІІ при епітеліальних

пухлинах. Для муцинозних цистаденом и цистаденокарцином був характерним більш швидкісний систолічний і діастолічний кровоплин і знижений судинний опір. Найменший ІР спостерігався при муцинозній цистаденокарциномі і дорівнював 0,30.

За даними літератури [1], внутрішньопухлинний кровоплин реєструється у значної частини доброякісних і злоякісних пухлин. У проведеному дослідженні внутрішньопухлинний кровоплин реєструвався в 20,00% серозних цистаденом, в 30,00% муцинозних цистаденом і в 63,33% цистаденокарцином. Зони неоваскуляризації спостерігалися в перетинках, в інтракїстозних вегетаціях. Для кровоплину в цих структурах були характерні такі ж тенденції, як і для кровоплину в стінці утворень.

Звісно, що діагностична точність МРТ при диференціюванні доброякісних і злоякісних утворень яєчників складає 91-95% [98]. При проведенні МРТ в групі С серозні цистаденоми показували низьку інтенсивність сигналу на T1-33 і високу на T2-33. Папілярні розростання мали середній за інтенсивністю сигнал в T1-33 і високий в T2-33. Муцинозні цистаденоми не показували значного посилення після введення контрасту. При наявності великої кількості камер муцинозні цистаденоми в деяких випадках нагадували „бджолині стільники”. Межі утворень у всіх випадках були чіткими. При наявності численних компактно розташованих камер інколи спостерігався ефект потовщення перетинок. Внаслідок різної концентрації муцину в різних камерах, рідина в них мала змінну інтенсивність сигналу як на T1-33, так і на T2-33, у вигляді «вітражу».

Серед обстежених пацієнток з малігнізованими утвореннями 24 були з серозними цистаденокарциномами і 6 з муцинозними цистаденокарциномами. ці пухлини були представлені складними багатокамерними утворами, як правило, з товстими і нерівномірної товщини стінками та перетинками, солідними компонентами і папілярними вегетаціями низької інтенсивності сигналу на T2-33 з посиленням сигналу після введення контрасту. Товщина капсули варіювала від 2 до 5 мм. У 53,33 % жінок ре були монолатеральні утворення, у 46,67 % –

білатеральні. У правому яєчнику цистаденокарциноми зустрічалися у 80,00 % випадків, у лівому – у 66,67 %.

Діаметр цистаденокарцином варіював від 2 до 22 см і в середньому склав $9,90 \pm 0,94$ см. У 23,33 % жінок розміри їх не перевищували 7 см, у 73,33 % розміри були великими. Цистаденокарциному гігантських розмірів (22 см у діаметрі) у нашому спостереженні зустрічали у 1 (3,33 %) випадку.

У 46,67 % пацієток цистаденокарциноми були багатокамерними, у 53,33 % – однокамерними утвореннями. В багатокамерних аденокарциномах кількість камер варіювала від 2 до 6, в середньому склала при наявності в правому яєчнику $2,17 \pm 0,33$, в лівому – $2,20 \pm 0,32$. Внутрішня стінка цистаденокарцином була рівною, гладкою у 33,33 % пацієток, з папілярними розростаннями або солідними компонентами при макроогляді – у 66,67 %. Папілярні розростання в цистаденокарциномах на відміну від доброякісних цистаденом займали від 30 до 70 % об'єму утворення, мали горбистий контур на межі з рідинним компонентом і у 53,33 % випадків – горбистий, місцями нечіткий контур на межі з тканиною яєчника внаслідок часткового проростання капсули аденокарциноми. В таких випадках могли спостерігати перитонеальний канцероматоз. Структура папілярних розростань в досліджуваних кістозних аденокарциномах була неоднорідною, але без кальцифікатів.

Під час оперативних втручань було проведено морфологічне експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів 19 папілярних серозних цистаденом, 10 муцинозних цистаденом і 20 цистаденокарцином, що було остаточним етапом діагностики при вирішенні об'єму оперативного втручання. За отриманими результатами чутливість і специфічність методики склала 75,00%, прогностична значимість позитивного результату – 95,00%, гіподіагностика – 5,00%, гіпердіагностика – 15,78%. За даними [148], чутливість і специфічність методики для доброякісних пухлин складає 99,2% і 96,5%.

Проведене передопераційне дослідження стану гормонального профілю сироватки периферичної крові досліджуваних жінок з доброякісними епітеліальними пухлинами виявило підвищення рівнів ЛГ ($12,87 \pm 0,42$) МО/л і

ФСГ ($5,04 \pm 0,20$ МО/л) відносно аналогічних показників контрольної групи ($4,86 \pm 0,18$) МО/л і ($4,02 \pm 0,18$) МО/л відповідно в 2,65 ($p < 0,01$) і 1,25 рази ($p < 0,01$). Сироваткова концентрація ФСГ ($5,35 \pm 0,30$) МО/л у жінок з серозними цистаденомами ($5,35 \pm 0,30$) МО/л перевищувала таку у жінок с фолікулярними кістами ($4,49 \pm 0,24$) МО/л в 1,19 рази ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ був в межах референтного інтервалу і між групами вірогідно не відрізнявся.

Аналіз експресії стероїдних гормонів у ранню фолікулінову фазу циклу виявив вірогідне підвищення рівнів E_2 , Т відносно показників жінок групи К у всіх групах з утвореннями яєчників: при серозних цистаденомах ($0,97 \pm 0,45$) пмоль/л і ($5,78 \pm 0,28$) нмоль/л; при муцинозних цистаденомах – ($2,00 \pm 0,89$) пмоль/л і ($5,43 \pm 0,28$) нмоль/л; при фолікулярних кістах – ($2,45 \pm 0,32$) пмоль/л і ($5,00 \pm 0,37$) нмоль/л проти ($5,00 \pm 0,37$) пмоль/л і ($2,03 \pm 0,16$) нмоль/л в контрольній групі. Відмічали також у ранню фолікулінову фазу циклу підвищені рівні П при муцинозних цистаденомах ($2,49 \pm 0,36$) нмоль/л і фолікулярних кістах ($4,29 \pm 1,00$) нмоль/л.

Встановлена гормональна дизрегуляція супроводжувалася наявністю оксидантної дизрегуляції. Було підтверджено, що при утвореннях яєчників відбувається накопичення продуктів вільнорадикального окислення. При цьому рівень ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові при серозних цистаденомах ($2,82 \pm 0,04$) Од/мл у порівнянні з контрольною групою був вище в 1,35 ($p < 0,01$) рази; при муцинозних цистаденомах ($2,91 \pm 0,04$) Од/мл – в 1,39 ($p < 0,01$); при фолікулярних кістах ($2,52 \pm 0,05$) Од/мл – в 1,21 ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$ $p_m < 0,01$); МДА в еритроцитах крові – відповідно в 1,84 ($12,96 \pm 0,28$) мкмоль/г білка, ($p < 0,01$); в 1,86 ($13,12 \pm 0,28$) мкмоль / г білка, ($p < 0,01$); в 1,54 ($10,84 \pm 0,35$) мкмоль/г білка, ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$ $p_m < 0,01$), що призводило до посилення ПГЕ при серозних цистаденомах в 1,47 рази ($6,62 \pm 0,31$), ($p < 0,01$); при муцинозних цистаденомах – в 1,53 ($6,86 \pm 0,35$), ($p < 0,01$); при фолікулярних кістах – в 1,30 ($5,83 \pm 0,35$), ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$ $p_m < 0,01$).

Концентрація ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові була вищою за норму у пацієнток з серозними цистаденомами у 85,00% випадків, з муцинозними цистаденомами – у 96,67%, з фолікулярними кістами – у 50,00%. Накопичення МДА в еритроцитах крові перевищувало нормативні показники у 100,00% з серозними і муцинозними цистаденомами і у 87,50% з фолікулярними кістами. ПГЕ був підвищений щодо референтних значень у 15,00% осіб в групі С, у 16,67% – в групі М, у 5,00% – в групі Ф.

Отримані дані свідчать про те, що як функціональні кістозні утворення яєчників, так і кістозні доброякісні епітеліальні пухлини супроводжуються підвищенням накопичення в крові продуктів вільнорадикального окислення, більш вираженого при доброякісних цистаденомах яєчників. Накопичення МДА в еритроцитах крові при утвореннях яєчників відбувається більш інтенсивно, ніж ДК ненасичених жирних кислот в плазмі крові.

Аналіз стану антиоксидантної системи показав, що зниження активності Ка плазми крові відносно показників контрольної групи при серозних цистаденомах ($13,69 \pm 0,51$) мкат/л було більше в 1,25 ($p < 0,01$) раза, при муцинозних цистаденомах ($13,47 \pm 0,54$) мкат/л – в 1,27 ($p < 0,01$), а при фолікулярних кістах ($16,73 \pm 0,45$) мкат/л, ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$;) достовірно не відрізнялося.

Активність СОД відповідно була знижена в групі С в 1,17 ($0,081 \pm 0,004$) Од/мг білка, ($p < 0,01$) і в групі М – в 1,23 ($0,077 \pm 0,004$) Од/мг білка, ($p < 0,01$) раза; в групі Ф ($0,098 \pm 0,005$) Од /мг білка, ($p_k < 0,01$, $p_c < 0,01$, $p_m < 0,01$); не мала достовірної різниці з групою К. У результаті було зареєстровано достовірне зниження ЗАОА плазми при серозних цистаденомах в 1,19 ($41,98 \pm 0,56$)%, ($p < 0,01$) раза і при муцинозних цистаденомах – в 1,19 ($41,68 \pm 0,61$)%, ($p < 0,01$) і недостовірне при фолікулярних кістах – в 1,13 ($44,08 \pm 0,88$)%, ($p > 0,05$).

Оцінка розподілу пацієнток в залежності від зсуву показників рівня активності ферментних компонентів антиоксидантної системи і ЗАОА плазми в ранню фолікулінову фазу щодо їх референтних норм показала зниження активності Ка плазми крові нижче норми у 23,33% жінок з серозними

цистаденомами, у 33,33% – з муцинозними цистаденомами і у 2,50% з фолікулярними кістами; СОД – відповідно у 10,00%, 15,00% і 2,50%; ЗАОА – у 75,00%; 75,00% і 10,00%. У окремих пацієнток зареєстрована активізація ферментних антиоксидантів і ЗАОА плазми.

При визначенні індексу балансу оксидантної та антиоксидантної систем було підтверджено, що при доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників мав місце виражений дисбаланс між зазначеними системами з накопиченням первинних і вторинних продуктів окислення і зниженням активності ферментних антиоксидантів і ЗАОА в крові.

Слід відмітити, що при вивченні вітамінних антиоксидантів було виявлено, що в жодному випадку вміст в сироватці крові ретинолу та токоферолу- α не виходив за межі референтних значень. Але все ж, при серозних ($2,70 \pm 0,05$) мкмоль/л та муцинозних ($2,71 \pm 0,04$) мкмоль/л цистаденомах вміст ретинолу був нижчий за такий при фолікулярних кістах в 1,16 раза ($3,12 \pm 0,04$) мкмоль/л, ($p < 0,01$) і показників контрольної групи ($3,02 \pm 0,05$) мкмоль/л – в 1,12 ($p < 0,01$). Рівень токоферолу- α в групі С ($5,76 \pm 0,08$) мкмоль/л був менший за такий в групі Ф в 1,07 раза ($6,16 \pm 0,12$) мкмоль/л, ($p < 0,01$) і в групі К ($6,35 \pm 0,11$) мкмоль/л – в 1,10 ($p < 0,01$), в групі М ($5,83 \pm 0,10$) мкмоль/л – відповідно в 1,06 ($p < 0,01$) і в 1,09 ($p < 0,01$) раза.

Одним з важливих антиоксидантів, мембранопротекторів і детоксикантів є церулоплазмін. Він функціонує в міжклітинному просторі і на поверхні клітинних мембран, разом з СОД, каталазою і GPO, регулює вільнорадикальне окислення в організмі [149, 150]. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові у досліджуваних пацієнток з серозними ($2,32 \pm 0,06$) мкмоль/л і муцинозними ($2,23 \pm 0,05$) мкмоль/л цистаденомами вірогідно не відрізнялася від таких у жінок з фолікулярними кістами ($2,39 \pm 0,06$) мкмоль/л. Але в групі С вона була нижче за таку в групі К ($2,50 \pm 0,02$) мкмоль/л в 1,08 раза ($p < 0,01$), в групі М – в 1,12 ($p < 0,01$). У обстежених пацієнток визначалося значне коливання рівнів церулоплазміну в сироватці крові відносно рівнів референтного інтервалу. У

половини пацієнток активність церулоплазміну була нижче референтної норми, а у 8,33% з серозними цистаденомами, 3,33% з муцинозними цистаденомами і у 22,50% з фолікулярними кістами перевищувала нормативні показники. Тому при корекції рівнів церулоплазміну в крові потрібне його попереднє визначення.

В умовах окисного стресу активно протікають процеси пероксидації білків, що в кінцевому підсумку призводить до втрати їх біологічної активності, при цьому окислювально модифіковані білки генерують нові антигени і негативно впливають на імунну відповідь [151]. АФК викликають окислювальну модифікацію білків в умовах норми і патології. Оксидация білків є нормальним функціональним процесом в організмі, з яким пов'язані життєво важливі функції. Підвищення рівня продуктів окислювальної модифікації білків є результатом порушення рівноваги між процесами, які регулюють синтез і оксидацию протеїнів, і зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми білків. Окислювальна модифікація білків може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою або повною втратою функцій. Такі зміни призводять до накопичення МСМ, ендотоксикозу, зниження адаптаційних процесів організму в цілому, дизрегуляції, що сприяє розвитку патологічних станів. Серед різноманіття механізмів дії АФК на протеїни можна виділити два основних: взаємодія з металовміщуючими білками або окислення їх тіолових груп [152].

Тіолдісульфідна система клітин давно привертає увагу дослідників [153]. Відновлений глутатіон (GSH) грає роль редокс-буферу і антиоксиданту, що має велике значення в підтримці тіолдісульфідного стану білків. У проведеному дослідженні відмічалася виражена дизрегуляція тіолдісульфідної системи в реалізації механізмів захисту білків від окисної модифікації, яка проявлялася напруженням роботи ферментів GPO і GST, виснаженням GRD, і як результат – зниження GSH.

Глутатионпероксидаза (GPO) – фермент, який бере участь в інактивації перекису водню і органічних пероксидів в клітинах [151]. При дослідженні ферментів глутатионової системи встановлено, що активність GPO була

підвищена в групі С ($0,359 \pm 0,003$) мкмоль/(хв.·мг) і в групі М ($0,380 \pm 0,005$) мкмоль/(хв.·мг) порівняно з групою Ф ($0,340 \pm 0,005$) мкмоль/(хв.·мг) і порівняно з групою К ($0,327 \pm 0,004$) мкмоль/(хв.·мг). Найбільше підвищення активності GPO спостерігалось при муцинозних цистаденомах.

Аналогічні тенденції відмічали і при дослідженні активності глутатіон-S-трансферази (GST), яка була підвищена в групі С ($0,361 \pm 0,003$) мкмоль/(хв.·мг) і в групі М ($0,368 \pm 0,004$) мкмоль/(хв.·мг) порівняно з такою в групі Ф ($0,332 \pm 0,004$) мкмоль/(хв.·мг) і в групі К ($0,300 \pm 0,005$) мкмоль/(хв.·мг). GST є важливим ферментом в системі детоксикації продуктів окислення білків. Основна функція GST – захист клітин від продуктів перекисного окислення за допомогою їх відновлення, приєднання до субстрату молекули глутатіону або нуклеофільного заміщення гідрофобних груп [151].

В реакціях, що каталізуються GPO, утворюється окислений глутатіон, для його відновлення в клітинах існує спеціальний фермент – глутатіон-редуктаза (GRD). Він відновлює дісульфідний зв'язок окисленого глутатіону до його сульфгідрильної форми – відновленого глутатіону (GSH) [154]. Активність GRD у досліджуваних жінок була вірогідно знижена в групі С ($0,093 \pm 0,002$) мкмоль/(хв.·мг) і в групі М ($0,073 \pm 0,008$) мкмоль/(хв.·мг) порівняно з такою в групі Ф ($0,195 \pm 0,004$) мкмоль/(хв.·мг) в 2,10 і в 2,67 рази і відносно показника групи К ($0,217 \pm 0,001$) мкмоль/(хв.·мг) – в 2,33 і в 2,97 рази.

Дизрегуляція ферментних ланок системи глутатіону приводила до зниження рівнів GSH при серозних цистаденомах ($1160,82 \pm 33,27$) мкмоль/л порівняно з жінками групи контролю ($1347,66 \pm 12,75$) мкмоль/л в 1,16 рази ($p < 0,01$) і з особами з фолікулярними кістами ($1288,35 \pm 33,87$) мкмоль/л – в 1,11 ($p < 0,01$), а при муцинозних цистаденомах ($1000,48 \pm 26,74$) мкмоль/л – відповідно в 1,35 ($p < 0,01$) і в 1,29 ($p < 0,01$) рази. Найнижчі рівні GSH спостерігали при муцинозних цистаденомах. GSH є редокс-буфером і антиоксидантом, що має велике значення в підтримці тіолдісульфідного стану білків і захисту клітин від окисного стресу при онкологічних і запальних захворюваннях [153]. Тому його зниження потребує медикаментозного відновлення.

Останнім часом серйозну увагу дослідників привертає двоатомний радикал – монооксид азоту. Оксид азоту – переносник, який регулює численні процеси життєдіяльності. Оpubліковано величезну кількість даних про його вплив на ряд патологічних процесів в організмі, включаючи і ріст пухлин. Оксид азоту має унікальну здатність викликати або блокувати апоптоз – генетично запрограмовану загибель клітин, результатом якої є позбавлення від небажаних клітин, в тому числі і пухлинних. Баланс між проапоптотичними і антиапоптотичними сигнальними механізмами, їх активація або пригнічення за участю NO визначає або захисну дію оксиду азоту на клітини, або ініційований ним перехід клітин в стан апоптозу. Звідси впливає ще один аспект значення NO при онкологічних захворюваннях. NO володіє і іншими видами впливу на пухлину, включаючи ангиогенез і метастазування [155].

При дослідженні нітрозативного стану обстежених жінок виявлено зниження сироваткових концентрацій L-аргініну у пацієток з серозними ($19,33 \pm 0,38$) мг/л і муцинозними ($19,04 \pm 0,24$) мг/л цистаденомами, цистаденокарциномами ($17,93 \pm 0,35$) мг/л порівняно з контрольними показниками ($22,70 \pm 0,23$) мг/л відповідно в 1,17 ($p < 0,01$); 1,19 ($p < 0,01$) і в 1,27 ($p < 0,01$) раза.

Вивчення рівнів NO_x в біологічних рідинах обстежених пацієток виявило вірогідне зниження вмісту сироваткових нейтральних метаболітів NO при цистаденокарциномах ($23,06 \pm 0,65$) мкмоль/л, серозних ($24,17 \pm 0,28$) мкмоль/л та муцинозних ($23,89 \pm 0,35$) мкмоль/л цистаденомах порівняно з фолікулярними кістами ($25,17 \pm 0,31$) мкмоль/л та контролем ($26,19 \pm 0,24$) мкмоль/л.

Відмінності інтракістозних концентрацій NO_x в серозних ($35,54 \pm 0,68$) мкмоль/л, муцинозних ($39,49 \pm 0,75$) мкмоль/л цистаденомах та в фолікулярних кістах ($36,06 \pm 0,78$) мкмоль/л, хоча й були вірогідними, але невеликими. У той же час інтракістозний рівень NO_x в цистаденокарциномах ($70,65 \pm 2,51$) мкмоль/л перевищував такий в фолікулярних кістах в 1,96 раза ($p < 0,01$), в серозних цистаденомах – в 1,99 ($p < 0,01$) і в муцинозних цистаденомах – в 1,79 ($p < 0,01$).

Вираженість ендогенної інтоксикації оцінювали по експресії МСМ. При доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників був підвищений середній вміст

усіх фракцій, які вивчалися, і вміщували амінопептиди (МСМ 238 нм), пептиди (МСМ 254 нм), нуклеотиди (МСМ 260 нм), ароматичні хромофори (МСМ 280 нм). Рівень МСМ 238 нм у жінок з серозними цистаденомами був більший за такий в контролі в 1,27 ($p<0,01$) рази і з муцинозними в 1,26 ($p<0,01$); МСМ 254 нм – в 1,30 ($p<0,01$) і в 1,36 ($p<0,01$); МСМ 260 нм – в 1,21($p<0,01$) і в 1,18 ($p<0,01$); МСМ 280 нм – в 1,28($p<0,01$) і в 1,34 ($p<0,01$). Як видно з приведених даних, найбільше серед МСМ при доброякісних пухлинах більш інтенсивно накопичувалися пептиди і ароматичні хромофори. Найбільший їх рівень, хоча й невірогідно, був характерний для муцинозних цистаденом.

Оцінка розподілу пацієток в залежності від зсуву показників рівня МСМ щодо їх референтних норм показала накопичення амінопептидів вище за норму у 80% осіб з серозними цистаденомами, у 85,00% – з муцинозними цистаденомами; у 72,50% – з фолікулярними кістами; пептидів – відповідно у 66,67%, 66,67% і 80,00%; нуклеотидів – у 38,33%, 35,00% і 65,00%; ароматичних хромофорів – у 65,00%; 86,67% і 75,50%.

При гістологічному дослідженні серозні цистаденоми представляли собою утворення з шару сполучної тканини і циліндричного або кубічного епітелію трубного типу з різною функціональною активністю, в деяких випадках сплюсненим впритул до повного або часткового зникнення. У підлеглій тканині спостерігали відповідно велику кількість активованих фібробластів або переважання колагенових волокон і поодинокі фіброцити. У 32,20% випадках спостерігалися папілярні розростання на капсулі серозних цистаденом у вигляді поодиноких або множинних пристінних структур різних розмірів.

Муцинозні цистаденоми були представлені утвореннями з шару сполучної тканини різної щільності і високого циліндричного епітелію зі світлою цитоплазмою, яка вміщувала муцин, і з темними гіперхромними ядрами). Внутрішня стінка муцинозних цистаденом була рівною, гладкою у 83,33% пацієток і з папілярними розростаннями – у 16,67%. Товщина капсули та перетинок в муцинозних цистаденомах варіювала від 1 до 2 мм. Характерною

рисуом муцинозних цистаденом була багатоканерність і наявність дрібних цистаденом під утвореннями, з приводу яких виконувалося оперативне втручання.

Проліферативна активність є провідним фактором як в механізмі злоякісної трансформації клітин, так і в біологічній поведінці вже виниклих пухлин. Це одна з найбільш важливих характеристик фенотипу пухлини, в значній мірі визначає швидкість росту новоутворення, ризик метастазування, потенційна відповідь на лікувальні заходи і результат онкологічного захворювання. Багато факторів, що впливають на перебіг і результат онкологічних захворювань, свою патогенетичну дію на пухлину опосередковують через зміну проліферативної активності [156]. В проведеному дослідженні при аналізі процесів проліферації в утвореннях яєчників вивчали експресію онкопротеїну Ki-67 (MIB-1), рецепторів лектинів та активність iNOS.

Ki-67 – маркер клітинної проліферації, який визначається у клітинах, що знаходяться в розподілі, в той час, як в G0 фазі експресія відсутня [156]. При оцінці експресії Ki-67 встановлено, що він помірно експресувався в епітелії серозних цистаденом в активному епітеліальному вистеленні та в сосочкових структурах, а в муцинозних цистаденомах, навіть при великих розмірах, цей онкопротеїн практично не реєструвався.

Характерним для серозних і муцинозних цистаденом було накопичення в їх клітинах рецепторів лектинів WGA, PNA та SBA.

Одним з невирішених в онкології є питання про причини неефективності протидії пухлинної відповіді. Вважають, що однією з причин неефективності протипухлинного імунітету є слабкість пухлиноасоційованих антигенів. До складу пухлинних антигенів входять вуглеводні структури мембранних глікопротеїдів, гліколіпідів і полісахаридів [157]. В процесі онтогенезу змінюється структура мембранних глікокон'югатів як пухлинних, так і імунокомпетентних клітин, причому, відзначають випереджальну мінливість глікокон'югатів на клітинах пухлин. ці зміни пов'язують з порушенням синтезу специфічних глікозилтрансфераз. Експресія вуглеводних структур на мембранах клітин пухлин може мати суттєвий і різноспрямований вплив на протипухлинні

реакції, так як в одних ситуаціях вони можуть бути мішенню для розпізнавання клітини пухлини і індукувати специфічну імунну протипухлинний відповідь, в інших – викликати імунну толерантність. Порушення глікозилювання клітинної мембрани впливає на склад і характер розподілу рецепторів до лектинів [157].

Лектини визначаються як білки або глікопротеїни, які розпізнають специфічні вуглеводи [158]. Зміни в сіалюванні термінальних вуглеводних молекул глікопротеїнів клітинних мембран можуть визначати інвазивність пухлини. При пухлинному процесі відзначають тенденцію до втрати дисахариду N-ацетілнейрамінової кислоти N-ацетилглюкозаміну (NAcNeu-NAcGlc) – рецептора до лектинів проростків пшениці (WGA) і збільшення на мембранах злоякісних клітин різного походження рецепторів до лектинів сої (SBA), арахісу (PNA) і сочевиці (LCL), що зв'язують відповідно N-ацетилгалактозамін, D-галактозу, D-манозу [157].

У проведеному дослідженні серед рецепторів глікокон'югатів в епітелії деяких серозних цистаденом найбільшим був вміст рецепторів лектинів PNA і WGA. Папілярні серозні цистаденоми відрізнялися помірним накопиченням в епітелії сосочків на протязі всієї цитоплазми рецепторів лектинів SBA, VAL і WGA. Для муцинозних цистаденом було характерним накопичення глікокон'югатів в епітеліальному вистеленні. Найбільш інтенсивною і рівномірною в муцинозних цистаденомах була експресія рецепторів SNA, який зв'язує нейрамінову кислоту, і SBA. Також спостерігалася мозаїчна інтенсивна експресія рецепторів PNA, WGA, LAL, LCA, HPA.

PNA взаємодіє з T-антигеном і спорідненими структурами, що мають термінальні молекули D-галактози, зв'язані з N-ацетилглюкозаміном, а також ACIA-GM1 тетрасахаридом. Лектин зародків пшениці (WGA) пов'язує дисахарид нейрамінової-N-кислоти-ацетилглюкозаміну (NeuAc-NAcGlc-R), а лектин сої (SBA) – α -метил-N-ацетил- β -галактозамін (GalNAc α) і олігосахаридні залишки з термінальними молекулами GalNAc α . Лектини PNA, WGA та SBA мають цитотоксичний вплив та пригнічують адгезію клітин [1].

Появу рецепторів PNA, SBA, HPA в клітинах серозних і муцинозних цистаденом можна пояснити порушенням процесів остаточного глікозилювання вуглеводомістких біополімерів, а саме, відсутністю маскування термінальних залишків D-галактози сіаловою кислотою. Зазначені порушення остаточного глікозилювання рецепторів лектинів в серозних і муцинозних цистаденомах - це прояв різко зниженої загальної здатності пухлинних клітин продукувати глікопротеїни і гліколіпіди з повністю синтезованим олігосахаридним ланцюжком.

Гіперсіалізація епітеліальних клітин серозних і муцинозних цистаденом, яка супроводжувалася накопиченням рецепторів WGA і SNA, свідчить про зниження диференціації клітин. Зазвичай в гіперсіалізованих клітинах відсутнє накопичення фукокон'югатів. Але характерною рисою клітин муцинозних цистаденом було одночасна наявність фуко- і сіалокон'югатів.

Мозаїчність експресії рецепторів лектинів можна пояснити утворенням локальних згущувань рецепторів в певних ділянках плазмолемі внаслідок зміни молекулярно-просторової структури глікокон'югатів поверхні плазмолемі пухлинних клітин і зростанням рухливості мембранних рецепторів лектинів, тобто кепінг-феноменом. Сукупність перерахованого складу і властивостей поверхневих глікокон'югатів обумовлює відсутність контактного гальмування проліферації – кардинальної ознаки пухлинних клітин.

У клітинній адгезії важливу роль відіграють також фуколіганди мембранних глікокон'югатів. У досліджуваних утвореннях спостерігали від відсутності до низького вмісту фуколігандів, в деяких муцинозних цистаденомах – помірний вміст, що свідчить про наявність пухлинних властивостей в цих утвореннях. Зниження міцності поверхневих глікокон'югатів, синтезованих клітинами утворень, гіперсіалізація поверхонь епітеліальних цистаденом веде до зниження розпізнавання їх системою мононуклеарних фагоцитів, запобіганню елімінації клітинами імунної системи і, як наслідок, – персистенції.

Посилення спорідненості до лектинів може бути обумовлене зменшенням ступеня міжклітинного зв'язку пухлинних клітин і виявленням вуглеводних

детермінант зовнішнього шару цитолемі, що робить можливим проникнення лектинів у середину клітини і осідання їх на відповідних вуглеводних фрагментах цитозолі. Збільшення кількості рецепторів пояснюється незавершеністю остаточного глікозилювання рецепторів лектинів, у зв'язку з цим порушення метаболізму в пухлинній клітині.

Імуногістохімічне дослідження експресії індукцибельної синтази азоту iNOS показало переважно слабкий її рівень в фолікулярних кістах (70,00%), серозних (71,67%) і муцинозних цистаденомах (68,33%), але високий – в цистаденокарциномах (90,00%).

Нами була впроваджена запропонована методика комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку групи СО з серозними цистаденомами і групи МО з муцинозними цистаденомами, яка включала органозберігальне лікування і призначення протягом 3 місяців КОК, а також препаратів з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіону протягом місяця; L-аргініну 20 днів; при зниженому рівні сироваткового церулоплазміну – розчин 100 мг церулоплазміну у 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду 5 ін'єкцій; капсули, які вміщують вітамін А і вітамін Е, протягом місяця.

КОК призначали з метою нормалізації регуляції в гормональній системі. Окрім того, слід пам'ятати, що призначення КОК знижує на 30% ризик розвитку раку яєчників у жінок [77].

Глутатіоновий статус – високочутливий індикатор функціональної здатності клітин: зниження внутрішньоклітинної концентрації глутатіону призводить до прогресуючого зниження життєздатності клітин. Виснаження системи глутатіону асоційоване з рядом захворювань і патологічних станів організму: система глутатіону знешкоджує вільні радикали, перекиси, продукти перекисного окислення ліпідів, фосфоліпідів мембран, білків, нуклеїнових кислот, а також будь-які ксенобіотики і виводить їх з організму у вигляді нетоксичних кон'югатів. L-глутатіон забезпечує захисну дію за допомогою трьох складових: 1) антиоксидантний захист (глутатіон називають «головним антиоксидантом») –

зв'язує вільні радикали і відновлює інші антиоксиданти, такі як вітаміни С і Е (після того як ці антиоксиданти нейтралізують вільні радикали, вони самі стають нестабільними молекулами); 2) детоксикація – виведення токсинів і хімічних речовин, які вже абсорбувалися і циркулюють в організмі; нейтралізація токсинів в шлунково-кишковому тракті до їх абсорбції; 3) імуностимуляція природних кілерів (NK-клітин), активація Т-лімфоцитів [159].

L-аргінін є замовником NO, виступає в ролі його переносника. Речовина покращує постачання ферментативних систем NO, бере участь в реакціях переамінування, підсилює очищення організму від накопичених продуктів обміну протеїнів [160]. Препарат перешкоджає розвитку оксидантного стресу, захищає клітини від старіння, знижує утворення патологічного холестерину, підвищує колатеральний кровотік, збільшує вироблення соматотропного гормону, підвищує витривалість..

Церулоплазмін – багатофункціональний фермент, який містить мідь, являє собою глікопротеїд альфа-глобулі нової фракції донорської плазми крові людини. Препарат підвищує стабільність клітинних мембран (антиоксидантна дія, гальмування перекисного окиснення ліпідів), бере участь в іонному обміні, реакціях імунітету, стимулює гемопоез (червоний пагін кровотворення), зменшує інтоксикацію. Бере участь у неспецифічних захисних реакціях організму від шкідливих факторів.

Властивості препарату, який включає вітамін А і вітамін Е, визначаються фармакологічними ефектами жиророзчинних вітамінів А і Е, що входять до його складу. Відповідно до інструкції, препарат впливає на ядра клітин органів-мішеней та ініціює синтез білків-ферментів або структурних елементів тканин, стимулює процеси регенерації, підвищує специфічну і неспецифічну резистентність організму. Препарат нормалізує обмін речовин, виявляє активну антиоксидантну дію, відновлює капілярний кровообіг, тканинну і судинну проникність, підвищує стійкість тканин до гіпоксії.

Після закінчення лікування була проведена оцінка стану гормональної, оксидантної та нітрозативної систем і вираженість ендогенної інтоксикації, а також протягом року оцінювалися репродуктивні результати.

При оцінці показників гормонального гомеостазу в динаміці лікування виявлено зниження рівнів гонадотропінів: вірогідне – ЛГ в групі СО в 1,76 ($p < 0,01$); в групі СП – в 1,52 ($p < 0,01$); в групі МО – в 1,72 ($p < 0,01$) і в групі МП – в 1,26 ($p < 0,01$) рази; невірогідне ФСГ – відповідно в 1,18 ($p > 0,05$); в 1,07 ($p > 0,05$); в 1,02 ($p > 0,05$) і в 1,03 ($p > 0,05$). У результаті у досліджуваних жінок групі СО і МО після закінчення реабілітації рівень ЛГ був нижче, ніж в групах СП і МП відповідно в 1,17 ($p < 0,02$) і в 1,19 ($p < 0,03$) рази, а рівень ФСГ – в 1,11 ($p < 0,03$) і в 1,12 ($p < 0,01$) рази. Під впливом проведеного лікування рівень ПРЛ в досліджуваних групах практично не змінився.

Після проведеного лікування відмічалася тенденція до зниження вмісту в сироватці крові E_2 та П, але вірогідних відмінностей між групами з різними методиками ведення післяопераційного періоду не відмічалось. У той же час сироваткова концентрація Т в групі СО в 1,91 ($p < 0,01$); в групі СП – в 1,67 ($p < 0,01$); в групі МО – в 1,91 ($p < 0,01$) і в групі МП – в 1,59 ($p < 0,01$) рази. У результаті рівень Т після лікування в групі СО був менше за такий в групі СП в 1,21 ($p < 0,01$) рази; а в групі МО порівняно з групою МП – в 1,19 ($p < 0,01$).

Проведене лікування привело до вірогідного зниження в усіх досліджуваних групах в динаміці вмісту таких показників вільнорадикального окислення, як ДК ненасичених жирних кислот у плазмі периферичної крові, рівня МДА в еритроцитах крові і перекисного гемолізу еритроцитів. Але рівень ДК в групах СО і МО був нижче такого в групах СП і МП в 1,12 ($p < 0,01$) і в 1,11 ($p < 0,02$) рази; МДА – в 1,15 ($p < 0,01$) і в 1,13 ($p < 0,02$) рази; ПГЕ – в 1,33 ($p < 0,01$) і в 1,22 ($p < 0,04$), що вказує на ефективність розробленої методики.

Зниження рівня оксидантів, як і очікувалося [161], проходило на тлі підвищення активності ферментних компонентів системи антиоксидантного захисту. Активність каталази і СОД підвищилася після лікування в групі СО в 1,32 ($p < 0,01$) і 1,23 ($p < 0,01$), в групі СП – в 1,12 ($p < 0,01$) і 1,32 ($p < 0,01$), в групі

МО – в 1,24 ($p<0,01$) і в 1,28 ($p<0,01$), в групі МП – в 1,20 ($p<0,01$) і в 1,35 ($p<0,01$), таким чином, нормалізувалася у всіх групах, але не мала вірогідних відмінностей в групах СО і МО порівняно з групами СП і МП. ЗАОА плазми збільшилася у жінок групи СО в 1,18 ($p<0,01$), групи СП – в 1,12 ($p<0,01$), групи МО – в 1,15 ($p<0,01$) і групи МП – в 1,06 ($p<0,01$), що привело до більш високих рівнів її в групі СО порівняно з групою СП – ($49,40\pm 0,56$) проти ($47,40\pm 0,78$)% ($p<0,04$), в групі МО порівняно з групою МП – ($48,47\pm 0,69$) проти ($44,59\pm 0,54$)% ($p<0,01$).

Розроблена методика реабілітації привела до збільшення активності таких неферментних компонентів системи антиоксидантного захисту, як вітаміни ретинол і α -токоферол, а також церулоплазміну. У результаті рівень ретинолу в групі СО перевищував такий в групі СП після лікування в 1,08 ($p<0,04$) раз; α -токоферолу – в 1,05 ($p<0,05$); церулоплазміну – в 1,08 ($p<0,01$); в групі МО був більше аналогічного в групі МП відповідно в 1,19 ($p<0,01$); в 1,06 ($p<0,02$) і в 1,10 ($p<0,01$) раз.

Аналіз ферментативної активності глутатіону у прооперованих жінок в динаміці лікування показав вірогідне зниження активності GPO і GST, підвищення активності GPO, що привело до збільшення рівнів GSH. Внаслідок цього у пацієнок з серозними цистаденомами рівень GPO в групі СО знизився порівняно з аналогічним в групі СП в 1,06 ($p<0,01$) раз, GST – в 1,08 ($p<0,01$), активність GRD підвищилася в 1,60 ($p<0,01$) раз, вміст GSH – в 1,13 ($p<0,02$); в групі МО – відповідно в 1,07 ($p<0,02$); в 1,07 ($p<0,01$); в 1,50 ($p<0,01$); в 1,11 ($p<0,01$) раз.

При оцінці стану системи NO встановлено, що в динаміці лікування у пацієнок групи СО рівень L-аргініну в периферичній крові підвищився у групі СО в 1,15 ($p<0,01$) раз; в групі СП – в 1,07 ($p>0,05$); в групі МО – в 1,17 ($p<0,01$); в групі МП – в 1,08 ($p<0,01$); вміст NO_x – в 1,07 ($p<0,01$); в 1,03 ($p>0,05$); в 1,09 ($p<0,01$); в 1,01 ($p>0,05$). В результаті рівень L-аргініну нормалізувався і був більше в групах СО і МО за такий в групах СП і МП відповідно в 1,09 ($p<0,02$) і 1,09 ($p<0,01$) раз; NO_x – в 1,08 ($p<0,01$) і в 1,09 ($p<0,01$).

Проведене лікування привело до зниження в периферичній крові таких МСМ, як амінопептиди, пептиди, нуклеотиди і ароматичні хромофори. При цьому рівень МСМ 238 нм в групі СО порівняно з групою СП був нижчий в 1,13 ($p<0,01$) разів і в групі МО порівняно з групою МП – в 1,13 ($p<0,01$); МСМ 254 нм – в 1,17 ($p<0,01$) і в 1,15 ($p<0,02$); МСМ 260 нм – в 1,05 ($p<0,01$) і в 1,12 ($p<0,01$); МСМ 280 нм – в 1,23 ($p<0,01$) і в 1,21 ($p<0,01$).

При спостереженні за прооперованими жінками протягом року було встановлено, що вагітність наставала частіше в групах СО і МО порівняно з групами СП і МП – в 1,57 ($p<0,04$) і в 1,67 ($p<0,04$) разів. Однієї жінки з групи СП розвинулася ектопічна вагітність, у 2 (6,67%) групи СП, 1 (3,33%) групи МО і 3 (10,00%) пацієнток вагітність, що настала, закінчилася мимовільним абортom. Кількість пологів в групі СО (73,33%) перевищувала таку в групі СП (36,67%) в 2,00 ($p<0,01$) разів, в групі МО порівняно з групою МП – в 2,11 ($p<0,01$) разів.

Таким чином, отримані дані за переваги використання розробленої методики комплексного лікування доброякісних епітеліальних пухлин у жінок репродуктивного віку надають можливість пропонування даної методики в широку клінічну практику.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі приведено нове рішення актуальної задачі сучасної гінекології – підвищення числа випадків настання та виношування вагітності у жінок з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження. На підставі клініко-лабораторно-інструментальної діагностики, імуногістохімічного дослідження операційних матеріалів, вивчення стану гормональної, оксидантної, антиоксидантної, нітрозативної систем і вираженості ендогенної інтоксикації, розроблена та впроваджена методика комплексного лікування, що привело до збільшення настання вагітності і пологів у означеного контингенту хворих.

1. Основною задачею передопераційної діагностики доброякісних епітеліальних пухлин яєчників є виключення малігнізації, на що при УЗД можуть вказувати великі розміри утворення, потовщені перетинки, багатокамерність, інтракiстозні та пристінкові вегетації. За наявності малігнізації при спектральній доплерографії можуть свідчити зони неоваскуляризації з низьким судинним опором та під час МРТ посилення сигналу в вегетаціях при контрастуванні; гетерогенна кістозно-солідна будова з посиленням сигналу; а також збільшені лімфовузли, наявність асцити та ознаки інвазії в суміжні органи. Чутливість МРТ з контрастуванням при діагностиці доброякісних епітеліальних цистаденом складає 80,83%. Проведення морфологічного експрес-дослідження зрізів заморожених біоптатів пухлин є останнім етапом діагностики перед прийняттям рішення за оперативний об'єм, чутливість і специфічність якого складає 75,00%.

2. При доброякісних епітеліальних пухлинах яєчників неендометріюїдного походження спостерігається гормональна дизрегуляція як на рівні гонадотропних, так і стероїдних гормонів, що проявляється підвищенням в ранню фолікулінову фазу рівнів ЛГ в 2,65 ($p < 0,01$), ФСГ – в 1,25 ($p < 0,01$), E_2 – в 4,14 ($p < 0,01$), прогестерону – в 1,46 ($p < 0,01$), тестостерону – в 2,76 ($p < 0,01$). Гормональна дизрегуляція виражена при муцинозних цистаденомах виражена більше, ніж при серозних цистаденомах.

3. Доброякісні епітеліальні цистаденоми неендометріюїдного походження розвиваються на тлі оксидантної дизрегуляції: вірогідного накопичення продуктів вільнорадикального окислення (збільшення ДК в 1,37; МДА – в 1,85; ПГЕ – в 1,50 раза), підвищення активності GPO – в 1,13; GST– в 1,22; зниження рівня GSH в 1,25; активності ферментних антиоксидантів (каталази – в 1,26; СОД – в 1,21; GRD в 2,63) і резервів ЗАОА плазми крові в 1,19 раза; рівнів в сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол в 1,12, α -токоферол – в 1,09, церулоплазмін – в 1,10 раза. Все це призводить до розвитку ендогенної інтоксикації, яка проявляється вірогідним збільшенням в крові концентрацій МСМ : амінопептидів – в 1,27, пептидів – в 1,33, нуклеотидів – в 1,20 і ароматичних хромофорів – в 1,31 раза.

4. Доброякісні епітеліальні цистаденоми виникають на тлі нітрозативної дизрегуляції: вірогідного зниження вмісту сироваткового L-аргініну в 1,18 ($p < 0,01$) і нейтральних метаболітів NO в 1,09 ($p < 0,01$) раза, що потребує медикаментозної корекції. Реєструються відмінності інтракістозних концентрацій NO_x, найбільші концентрації якого спостерігаються при муцинозних цистаденомах. Кількість нейтральних метаболітів NO різко збільшується в кістозному вмісті цистаденокарцином.

5. Експресія Ki-67 в епітеліальних доброякісних пухлинах яєчників свідчить про те, що гіперпроліферативний потенціал серозних цистаденом яєчників вищий, ніж муцинозних цистаденом. Зміни молекулярно-просторової структури глікокон'югатів поверхонь плазмолемі клітин і зростання рухливості мембранних рецепторів лектинів при серозних та муцинозних цистаденомах обумовлюють відсутність контактного гальмування проліферації. Вплив NO та iNOS на процеси гіперпроліферації в яєчниках має двоякий характер. Зниження експресії NO та незначна активність iNOS можуть сприяти утворенню кістозних пухлиноподібних та доброякісних пухлинних утворень в яєчниках. Гіперекспресія NO і підвищена активність iNOS пов'язані з процесами малігнізації кістозних утворень епітеліального походження.

6. Застосування розробленої методики комплексного лікування

доброякісних епітеліальних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку приводить порівняно з жінками з традиційним лікуванням до вірогідного зниження активності показників вільнорадикального окислення і перекисного гемолізу еритроцитів; підвищення активності ферментних і неферментних антиоксидантів, рівнів L-аргініну і нейтральних метаболітів NO, зниження ендогенної інтоксикації, внаслідок чого збільшується число випадків настання вагітності і пологів при серозних цистаденомах в 1,57 ($p < 0,04$) і в 2,00 ($p < 0,01$) рази, при муцинозних цистаденомах – в 1,67 ($p < 0,04$) і в 2,11 ($p < 0,01$) рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У післяопераційному періоді жінкам репродуктивного віку з органозберігальним лікуванням доброякісних епітеліальних цистаденом для корекції дизрегуляторних процесів доцільно призначення протягом 3 місяців КОК, а також препаратів з антиоксидантною та детоксикаційною дією: L-глутатіону в капсулах по 250 мг один раз на добу протягом місяця; L-аргініну - прийом per os 4,2% розчину по 25 мл 3 рази на день 20 днів; при зниженому рівні сироваткового церулоплазміну – розчин 100 мг церулоплазміну у 200 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину, щоденно або через день, на курс лікування – 5 ін'єкцій; капсули, які вміщують вітамін А 100 000 МО і вітамін Е 100 мг, по одній один раз на добу протягом місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Добраякісні пухлини матки та яєчників у вагітних : монографія / Л.Б. Маркін, А.В. Бойчук, К.Л. Шатилович [та інші]. Львів, 2016. - 84 с.
2. Epithelial ovarian tumors: Clinicopathological correlation and immunohistochemical study / P.S. Naik, S. Deshmukh, S.G.S. Khandeparkar [et al.] // J. Midlife Health. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 178-183.
3. Retrospective Study of the Epidemiology, Pathology, and Therapeutic Management in Patients With Mucinous Ovarian Tumors / Y. Zhang, C. Li, S. Luo [et al.] // Technol. Cancer Res. Treat. – 2020. - №19. – P. 1533033820946423.
4. NA Cytometry and Nuclear Morphometry in Ovarian Benign, Borderline and Malignant Tumors / A.A.G. el Din, M.A. Badawi, S.E.A. Aal [et al.] // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 537-544.
5. Molecular Subtyping of Serous Ovarian Tumors Reveals Multiple Connections to Intrinsic Breast Cancer Subtypes / J.-M. Jönsson, I. Johansson, M. Dominguez-Valentin [et al.] // PLoS One. – 2014. - Vol. 9, № 9. – P.107643.
6. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors / A.A. Lertkhachonsuk, S. Buranawongtrakoon, N. Lekskul [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2020. - Vol. 46, № 11. – P. 2287-2291.
7. Свінціцький В.С. Патогенетичні концепції і лікування серозного раку яєчника початкових стадій на сучасному етапі / В.С. Свінціцький, М.Ю. Єгоров // Клиническая онкология. – 2018. - Т. 3, № 31. – С. 170–173.
8. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods / E.M.J. Meys, L.S. Jeelof, N.M.J. Achten [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2017. - № 49. - P. 784–792.
9. Surgery of Benign Ovarian Masses by a Gynecological Cancer Surgeon: A Cohort Study in a Tertiary Cancer Centre / M. Quaranta, R. Nath, G. Mehra [et al.] // Cureus. – 2020. - Vol.12, №7. – P.9201.

10. Дубинина В.Г. Саногенез у больных с платинорефрактерным раком яичников / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин, О. В. Кузнецова // Вісник морської медицини. – 2014. – № 1-2. – С. 51-57.
11. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update / R. Forstner, I. Thomassin-Naggara, T.M.Cunha [et al.] // Eur. Radiol. – 2017. - №.27. - P. 2248–2257.
12. Manifestations of oxidative stress and molecular damages in ovarian cancer tissue / H.I. Falfushynska, L.L. Gnatyshyna, H.V. Deneha [et al.] // Ukr. Biochem. J. – 2015. –Vol. 87, № 5. – P. 93-102.
13. 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine and 8-Nitroguanine Production and Detection in Blood Serum of Breast Cancer Patients in Response to Postoperative Complementary External Ionizing Irradiation of Normal Tissues / K.E. Verigos, S. Sagredou, K. Orfanakos [et al.] // Dose Response. – 2020. - Vol.18, №4. – P.1559325820982172.
14. Herrero C. Circulating Extracellular Vesicles in Gynecological Tumors: Realities and Challenges / C. Herrero, M. Abal, L. Muinelo-Romay // Front. Oncol. – 2020. - Vol.10. – P. 565666.
15. Протасова А.Э. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок / А.Э. Протасова, А.А. Цыпурдеева, Н.Д. Цыпурдеева, И.А. Солнцева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 4. – С. 71–82.
16. Ovarian Masses: Changing Clinico Histopathological Trends / S.O. Sharadha, T.A. Sridevi, T.K. Renukadevi [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. India. – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 34-38.
17. Management of borderline ovarian tumors / A. du Bois, F. Trillsch, S. Mahner [et al.] // Ann. Oncol. – 2016. - Vol.1, №1. – P.20-22.
18. Патологическая анатомия. Т. 2. Частная патология: учебник: в 2 т./ под ред. В.С. Паукова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 528 с.
19. The Ovary. 3rd Edition / Editors: C.K. Peter, E.A. Leung. Academic Press, 2019. – 625 p.

20. Adnexal masses characterized on 3 tesla magnetic resonance imaging - added value of diffusion techniques / J. Dimova, D. Zlatareva, R. Bakalova [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2020. - Vol. 54, №4. – P.419-428.

21. A huge ovarian mucinous cystadenoma causing virilization, preterm labor, and persistent supine hypotensive syndrome during pregnancy / K.K. Suna, A. Canan, T. Osman [et al.] // *Autops. Case Rep.* – 2016. - Vol.6, №2. – P. 39-43.

22. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation / J. Marko, K.I. Marko, S.L. Pachigolla [et al.] // *Radiographics.* – 2019. - Vol.39, №4. – P. 982-997.

23. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака: клинические рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В.Артымук [и др.]. - 2018. – 51 с.

24. Significance and expression of PAX8, PAX2, p53 and RAS in ovary and fallopian tubes to origin of ovarian high grade serous carcinoma / Y.N. Mao, L.X. Zeng, Y.H. Li [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2017. - Vol.52, №10. – P. 687-696.

25. RNA demethylase ALKBH5 promotes ovarian carcinogenesis in a simulated tumour microenvironment through stimulating NF-kappaB pathway / Y. Jiang, Y. Wan, M. Gong [et al.] // *J. Cell Mol. Med.* – 2020. - Vol.24, №11. – P. 6137-6148.

26. Identification of grade and origin specific cell populations in serous epithelial ovarian cancer by single cell RNA-seq / A.J. Shih, A. Menzin, J. Whyte [et al.] // *PLoS One.* – 2018. - Vol.13, №11. – P. 0206785.

27. HOXC10 promotes tumour metastasis by regulating the EMT-related gene Slug in ovarian cancer / Y. Peng, Y. Li, Y. Li [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. - Vol.12, №19. – P.19375-19398.

28. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis / V.H.L. Nguyen, R. Hough, S. Bernaudo [et al.] // *J. Ovarian Res.* – 2019. - Vol.12, №1. – P.122.

29. Activated EphA2 Processing by MT1-MMP Is Involved in Malignant Transformation of Ovarian Tumours In Vivo / Y. Takahashi, M. Hamasaki, M. Aoki [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2018. - Vol.38, №7. – P. 4257-4266.
30. Clinical and Genomic Implications of Luminal and Basal Subtypes Across Carcinomas / S.G. Zhao, W.S. Chen, R. Das [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2019. - Vol.25, №8. – P. 2450-2457.
31. An international, phase III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-term follow-up: and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor / M. Gore, A. Hackshaw, W.E. Brady [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. - Vol.153, №3. – P. 541-548.
32. Patient inflammatory status and CD4+/CD8+ intraepithelial tumor lymphocyte infiltration are predictors of outcomes in high-grade serous ovarian cancer / M.P. Pinto, C. Balmaceda, M.L. Bravo [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2018. - Vol.151, №1. – P. 10-17.
33. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates / I. Vasconcelos, S. Darb-Esfahani, J. Sehouli // *BJOG.* – 2016. - Vol. 123, №4. – P. 498-508.
34. Фундаментальна та прикладна лектинологія: внесок львівських науковців / О. Луцик, А. Яценко, В. Антонюк [та інші] // *Праці НТШ: Медичні науки.* – 2017. - №2. - С.10-22.
35. *Essentials of Glycobiology: 3rd edition* / A. Varki, R.D. Cummings, J.D. Esko [et al.]. – Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015. - 800 p.
36. Cytoplasmic VDR expression as an independent risk factor for ovarian cancer / B. Czogalla, E. Deuster, Y. Liao [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2020. - Vol.154, №4. – P. 421-429.
37. Glycomic analysis of membrane glycoproteins with bisecting glycosylation from ovarian cancer tissues reveals novel structures and functions / H. Allam, K. Aoki, B.B. Benigno [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 434-446.

38. Flexibility in Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Proteases-1 and -2 Provides Insight on Lectin Pathway Activation / R. Nan, C.M. Furze, D.W. Wright [et al.] // *Structure*. – 2017. - Vol.25, №2. – P. 364-375.
39. Schneider M. Biological functions of fucose in mammals / M. Schneider, E. Al-Shareffi, R.S. Haltiwanger // *Glycobiology*. – 2017. - Vol.27, №7. – P. 601-618.
40. Лектинсвязывающие и туморогенные свойства клеток глиомы / И.А. Гнедкова, Н.И. Лисяный, Д.Н. Станецкая [и др.] // *Сб. Онкология*. – 2015. – Т. 17, № 1. – С.4-11.
41. Research progress of epigenetic biomarkers in the early diagnosis and treatment of human diseases / W. Li, J. Qin, H. Wang [et al.] // *Yi Chuan*. – 2018. - Vol.40, №2. – P. 104-115.
42. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела / В.О. Антонюк. Львів: Кварт, 2005. – 554 с.
43. Binding of lectins and tumorigenic properties of glioma cells C6 / S.P. Gnedkova, N.I. Lixian, D.M. Stanetskaya [et al.] // *Oncology*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 4-11.
44. Generation of a Fully Human scFv that binds Tumor-Specific Glycoforms / Z. Lu, K. Kamat, B.P. Johnson [et al.] // *Sci. Rep*. – 2019. - Vol. 9, №1. – P. 5101.
45. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках / А.А. Чеботарёва, И.А. Комаревцева, Р.М.С. Юсуф [и др.] // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2016. – № 2. - С. 90-95.
46. Маркеры воспаления и окислительного стресса [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.biochemmack.ru/upload/uf/59e/59e74cd08ad31f9c72ede8466c1b211a.pdf>. – Заголовок с экрана.
47. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer / I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova, T.P. Gening [et al.] // *Anticancer Agents. Med. Chem*. – 2015. –Vol. 15, № 9. – P.1141-1147.

48. Dikalov S.I. Electron Paramagnetic Resonance Measurements of Reactive Oxygen Species by Cyclic Hydroxylamine Spin Probes / S.I. Dikalov, Y.F. Polienko, I. Kirilyuk // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2018. - Vol. 28, №15. – P. 1433-1443.

49. The Role of PON1 Variants in Disease Susceptibility in a Turkish Population / M. Abudayyak, T. Boran, R. Tukul [et al.] // *Glob. Med. Genet.* – 2020. - Vol.7, №2. – P. 41-46.

50. Kang S.W. Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis / S.W. Kang // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P.14647-14655.

51. Лисенко М.А. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієнок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників / М.А. Лисенко // *Мат-ли VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного Форуму (ПСЄМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ).* – Одеса: Видавництво Бартенєва, 2015. – С. 62.

52. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие // *ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России.* Москва: Издательство ХХ, 2018. - 60 с.

53. Федотова А.Ю. Влияние канцерогенеза на окислительно-восстановительные процессы и морфологию эритроцитов циркулирующей крови: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук, 14.03.03 - патологическая физиология. / А.Ю. Федотова. Екатеринбург, 2019. - 129 с.

54. Кек А. В. Использование антиоксидантов и антигипоксантов витаминной природы в акушерстве и гинекологии / А. В. Кек, Т. А. Лобаева // *Медицинский алфавит. Современная гинекология.* – 2017. – Т.37, № 4. – С. 47-49.

55. Kielbik M. The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance / M. Kielbik, I. Szulc-Kielbik, M. Klink // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. - Vol.20, №7. – P. 1751.

56. Koekkoek W.A. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness / W.A. Koekkoek, A.R. van Zanten // *Nutr. Clin. Pract.* – 2016. - Vol.31, №4. – P. 457-74.

57. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway / J. Chen, A.Y. Chen, H. Huang [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 2629-2638.

58. The relationship between functional ovarian cysts and vitamin A, vitamin E, and folate intake / M. Tafazoli, E. Fazeli, M. Nematy [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* - 2017 - Vol.37, №2. – P. 205-209.

59. Wang Q. Dietary vitamin A intake and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis / Q. Wang, C. He // *Biosci. Rep.* – 2020. - Vol.40, №4. - P. 20193979.

60. Murdoch W. J. Pathogenic Reactions of the Ovarian Surface Epithelium to Ovulation, Dimethylbenzanthracene, and Estrogen are Negated by Vitamin E / W. J. Murdoch // *Reproductive Sciences.* – 2008. – Vol. 15. – P. 839-845.

61. Flohé L. Looking Back at the Early Stages of Redox Biology / L. Flohé // *Antioxidants (Basel).* – 2020. - Vol. 9. - №12. – P. 1254.

62. El-Sehemy A. Nitric oxide signaling in human ovarian cancer: A potential therapeutic target / A. El-Sehemy, L.M. Postovit, Y. Fu. // *Nitric. Oxide.* – 2016. - Vol. 54. - №1. – P.30-7.

63. Inducible nitric oxide synthase: Good or bad? / M. Lind, A. M. Hayes // *Caprnda. Biomed. Pharmacother.* – 2017. - Vol. 93. – P. 370-375.

64. Колонова К.Н. Активация липопероксидации и изменения цитокинового профиля - как проявление синдрома системного воспалительного ответа / К.Н. Колонова, Е.В. Лашманова // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* - 2020. – Т.10, № 4. - С. 133.

65. Дерягина В.П. Модулирование образования активных форм азота ингредиентами растительных продуктов при ингибировании канцерогенеза / В.П. Дерягина, В.П. Реутов // *Успехи молекулярной онкологии.* – 2019. – Т.6, №1. – С. 18-36 .

66. Role of Intracystic Cytokines and Nitric Oxide in Ovarian Neoplasms / A. Martins-Filho, M.P. Jammal, D.C. Micheli [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2017. - Vol.86. - №6. –P. 462-470.
67. Nitric oxide and pH modulation in gynaecological cancer / C. Sanhueza, J. Araos, L. Naranjo [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2016. - Vol.20, №12. – P. 2223-2230.
68. The Role of Nitric Oxide in Cancer: Master Regulator or NOt? / F.H. Khan, E. Dervan, D.D. Bhattacharyya [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. - Vol.21, №24. – P. 9393.
69. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Age-Related Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mice and Healthy Humans / V.E. Brunt, R.A. Gioscia-Ryan, A.G. Casso [et al.] // *Hypertension.* – 2020. - Vol.76, №1. – P.101-112.
70. Up-Regulation of Human Inducible Nitric Oxide Synthase by p300 Transcriptional Complex / Z. Guo, Zheng L., Liao X. [et al.] // *PLoS One.* – 2016. - Vol.11, №1. – P. 0146640.
71. Combined use of CA 125 and Inhibin as tumor marker for detection of ovarian cancer in comparison to CA 125 or Inhibin alone / A.P. Dubbewar , B. Pathak, M. Biswas [et al.] // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* – 2017. - Vol.6, №12. – P. 5313-5316.
72. The homeoprotein DLX4 controls inducible nitric oxide synthase-mediated angiogenesis in ovarian cancer / B. Trinh, S.Y. Ko, D. Haria [et al.] // *Mol. Cancer.* – 2015. – Vol.14. – P. 97.
73. Nitric oxide mediates metabolic coupling of omentum-derived adipose stroma to ovarian and endometrial cancer cells / R.B. Salimian, C. Caneba, A. Nowicka [et al.] // *Cancer. Res.* – 2015. – Vol. 75, № 2. – P. 456-471.
74. Evaluation of nitric oxide donors impact on cisplatin resistance in various ovarian cancer cell lines / M. Kielbik, I. Szulc-Kielbik, M. Nowak [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2016. - Vol.36. –P. 26-37.
75. NOS1 expression promotes proliferation and invasion and enhances chemoresistance in ovarian cancer / Z. Zou, X. Li, Y. Sun [et al.] // *Oncol Lett.* – 2020. - Vol.19, №4. –P. 2989-2995.

76. Аксенова В.М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации [Электронный ресурс] / В.М. Аксенова // Режим доступа : <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111393&pr=print>. Заголовок с экрана.

77. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review / D. Huber, S. Seitz, K. Kast [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2020. - Vol.301, №4. – P. 875-884.

78. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort / R.T. Fortner, J. Ose, M.A. Merritt [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. - Vol.137, №5. - P. 1196-208.

79. Ali A.T. Fertility Drugs and Ovarian Cancer / A.T. Ali // Curr. Cancer Drug. Targets. – 2018. - Vol.18, №6. – P. 567-576.

80. Evaluation of the epidemiological and prognosis significance of ESR2 rs3020450 polymorphism in ovarian cancer / Y. Feng, Z. Peng, W. Liu [et al.] // Gene. – 2019. - Vol.710 – P. 316-323.

81. Cohen A. Estrogen repression of microRNA as a potential cause of cancer / A. Cohen, M.A. Burgos-Aceves, Y. Smith // Biomed. Pharmacother. – 2016. - Vol.78. – P. 234-238.

82. MicroRNA-613 inhibited ovarian cancer cell proliferation and invasion by regulating KRAS / X. Fu, Y. Cui, S. Yang [et al.] // Tumour. Biol. – 2016. - Vol.37, №5. – P.6477-83.

83. Inhibition of Ca²⁺-activated chloride channel ANO1 suppresses ovarian cancer through inactivating PI3K/Akt signaling / Z. Liu, S. Zhang, F. Hou [et al.] // Int. J. Cancer. – 2019. - Vol.144, №9. – P. 2215-2226.

84. Estrogen receptor-mediated miR-486-5p regulation of OLFM4 expression in ovarian cancer / H. Ma, T. Tian, Sh. Liang [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 9. – P.10594–10605.

85. Progesterone reduces cell survival in primary cultures of endometrioid ovarian cancer / E. Pedernera, M.J. Gómora, F. Morales-Vásquez [et al.] // J. Ovarian. Res. -2019. - Vol.12, №1. – P. 15.

86. Brown S.B. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers / S.B. Brown, S.E. Hankinson // *Steroids*. – 2015. - Vol.99(PtA). – P. 8-10.
87. Eisenhauer E.A. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer / E.A. Eisenhauer // *Ann. Oncol.* – 2017. - Vol.28(suppl_8). – P. 61-65.
88. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and ovarian cancer risk: A meta-analysis / Y. Deng, J. Wang, L. Wang [et al.] // *Biosci. Trends*. – 2017. - Vol.11, №2. – P. 193-201.
89. Mass spectrometric profiling reveals association of N-glycan patterns with epithelial ovarian cancer progression / H. Chen, Z. Deng, C. Huang [et al.] // *Tumour. Biol.* – 2017. - Vol.39, №7. - P. 1010428317716249.
90. Jung S.I. Ultrasonography of ovarian masses using a pattern recognition approach / S.I. Jung // *Ultrasonography*. – 2015. – Vol. 34, № 3. – P. 173-182.
91. Froyman W. Methods of Assessing Ovarian Masses: International Ovarian Tumor Analysis Approach / W. Froyman, D. Timmerman // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2019. - Vol.46, №4. – P. 625-641.
92. Borderline Ovarian Tumours: CNGOF Guidelines for Clinical Practice – Imaging / W. C. Abdel, P. Rousset, P.A. Bolze // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2020. - Vol.48, №3. – P. 260-276.
93. Wu Y. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Wu, H. Peng, X. Zhao // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 41, № 4. – P. 967-974.
94. Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses / W. Wolfman, J. Thurston, G. Yeung [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2020. - Vol. 42, №8. – P. 1040-1050.
95. Performance of IOTA ADNEX model in evaluating adnexal masses in a gynecological oncology center in China / H. Chen, L. Qian, M. Jiang [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2019. - Vol.54, №6. – P. 815-822.

96. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations / P. Glanc, B. Benacerraf, T. Bourne [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2017. - Vol.36, №5. – P. 849-863.
97. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer / B. Khiewvan, D.A. Torigian, S. Emamzadehfard [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2017. - Vol.44, №6. – P. 1079-1091.
98. Методи променевої діагностики: навчальний посібник для студентів / уклад. Н.В. Туманська, К.С. Барська, І.П. Джос. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. – 92 с.
99. Differentiation of Benign from Malignant Adnexal Masses by Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI): Quantitative and Semi-quantitative analysis at 3-Tesla MRI / M. Gity, S. Parviz, R.H. Saligeh [et al.] // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* – 2019. - Vol.20, №4. – P. 1073-1079.
100. Imaging strategy in recurrent ovarian cancer: a practical review / L. Manganaro, S. Gigli, A. Antonelli [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2019. - Vol.44, №3. – P. 1091-1102.
101. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women / T. Nikolova, R. Zivadinovic, N. Evtimovska [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. - Vol.43, №12. – P. 1870-1879.
102. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiating benign, borderline, and malignant ovarian tumors / H.M. Li, F. Feng, J.W. Qiang [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2018. - Vol.43, №11. – P. 3132-3141.
103. Biggas W.S. Diagnosis and Management of Adnexal Masses / W.S. Biggs, S.T. Marks // *Am. Fam. Physician.* – 2016. - Vol.93, №8. – P. 676-81.
104. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis / P.V. Foti, G. Attinà, S. Spadola [et al.] // *Insights Imaging.* – 2016. –Vol. 7, № 1. – P. 21-41.
105. Zhuang Y. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWI) Parameters in Benign and Malignant Ovarian Tumors with Solid and Cystic

Components / Y. Zhuang, T. Wang, G. Zhang // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. – 2019. - Vol.29, №2. – P. 105-108.

106. Ovarian solid tumors: MR imaging features with radiologic-pathologic correlation / N. Mukuda, M. Ishibashi, A. Murakami [et al.] // Jpn. J. Radiol. – 2020. - Vol.38, №8. – P. 719-730.

107. Kim SH. Assessment of solid components of borderline ovarian tumor and stage I carcinoma: added value of combined diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging / S.H.Kim // Yeungnam. Univ. J. Med. – 2019. - Vol.36, №3. – P. 231-240.

108. MR imaging in discriminating between benign and malignant paediatric ovarian masses: a systematic review / L.W.E. van Nimwegen, A.M.C. Mavinkurve-Groothuis, R.R. de Krijger [et al.] // Eur. Radiol. – 2020. – Vol.30, №2. – P. 1166-1181.

109. Image quality assessment of single-shot turbo spin echo diffusion-weighted imaging with parallel imaging technique: a phantom study / T. Yoshida, A. Urikura, K. Shirata [et al.] // Br. J. Radiol. – 2016. – Vol.89, №1065. – P. 20160512.

110. Mills A.M. Mucinous Ovarian Tumors / A.M. Mills, E.D. Shanes // Surg. Pathol. Clin. – 2019. - Vol.12, №2. – P. 565-585.

111. Тихомирова Г.И. Клинико-морфологическая характеристика саногенеза у больных с заболеваниями органов пищеварения после применения музыкопсихокоррекции / Г.И. Тихомирова // Вестник Удмуртского университета. – 2013. – Вып. 2. – С.133-136.

112. Особенности регуляции редоксстатуса крови больных при разных видах поражения поджелудочной железы / И.А. Горошинская, Е.М. Франциянц, В.И. Алейнов [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2020. – Т.7, №2. – P. 30-46.

113. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. - Vol.16, №1. – P. 80.

114. Aitken R.J. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility / R.J. Aitken // *Reproduction*. - 2020. - Vol.159, №4. – P. 189-201.

115. NADPH oxidase-4 and MATER expressions in granulosa cells: Relationships with ovarian aging / T. Maraldi, E. Resca, A. Nicoli [et al.] // *Life Sci*. – 2016. - Vol.162. – P. 108-114.

116. Melatonin alleviates benzo(a)pyrene-induced ovarian corpus luteum dysfunction by suppressing excessive oxidative stress and apoptosis / H. Xu, X. Mu, Y. Ding [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2021. - Vol.207. – P. 111561.

117. Тумилович Л. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции / Л.Тумилович, М. Геворкян, И. Манухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 304 с.

118. Ангалев М.М. Антиоксидантное и иммуностропное действие неселективного ингибитора аргиназы в комбинации с антигипоксантами в условиях гистотоксической гипоксии / М.М. Ангалев, Е.В. Авдеева, Н.А. Быстрова // *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. – 2018. – № 1. - С. 109-114.

119. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 3. – С. 33-36.

120. Knight J.A. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation / J.A. Knight, R.K. Pieper, J. McClellan // *Clin. Chem*. – 1988. – Vol. 24, № 12. – P. 2433-2438.

121. Горячковский А.М. Клиническая биохимия: справочное пособие / А.М. Горячковский. Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.

122. Ковалевский А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы / А.Н. Ковалевский, О.Е. Нифантьев // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 5. – С. 35-39.

123. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С.59-62.
124. Макаревич О.П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний / О.П. Макаревич, П.П. Голиков // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С.24-27.
125. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.
126. Черняускене Р.Ч. Одновременное флюорометрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаукас // Лабораторное дело. – 1984. – № 6. – С.362-365.
127. Кисилевич Р.Ш. Об определении витамина Е в крови / Р.Ш. Кисилевич, С.И. Скварко // Лабораторное дело. – 1972. – № 8. – С.473-475.
128. Уильямс У.Дж. Определение анионов: Справочник. Пер. с англ. / У. Дж. Уильямс. М.: Химия, 1982. – 624 с.
129. Алексеев В.Н. Курс качественного химического полумикроанализа: Монография / В.Н. Алексеев. М.: Госхимиздат, 1962. – 584 с.
130. Пустовалова Л.М. Практикум по биохимии / Л.М. Пустовалова. Ростов на Дону: Феникс, 1999. – 541 с.
131. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. – 600 с.
132. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. проф. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
133. Ткачук С.С. Порівняльний аналіз впливу двобічної каротидної ішемії-реперфузії на стан окислювальної модифікації білків у структурах мозку дорослих та старих щурів / С.С. Ткачук, Т.І. Бойчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 4 (34). – С. 65-69.

134. Expression of protease-activated receptor-2 (PAR-2) is related to advanced clinical stage and adverse prognosis in ovarian clear cell carcinoma / M. Aman, Y. Ohishi, H. Imamura [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2017. - Vol.64. – P. 156-163.

135. Дубініна В.Г. Магнітно-резонансна терапія в диференційній діагностиці кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріоїдного походження у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // *Південноукраїнський медичний науковий журнал.* – 2016. – № 6. – С. 84-88.

136. Лысенко М.А. Окислительная дизрегуляция у женщин репродуктивного возраста с эпителиальными цистаденомами яичников [Электронный ресурс] / М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24261>. Заголовок с экрана.

137. Lysenko M. A. Nitrosative status in benign epithelial cystic ovarian tumors of nonendometrioid origin / M. A. Lysenko, V. G. Dubinina, O. M. Nosenko // *Reproductive Endocrinology.* – 2016. –Vol. 27, № 1. – С. 56-60.

138. Лисенко М.А. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієток репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників / М. А. Лисенко, В. Г. Дубініна // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – № 4. – С. 121-123.

139. Дубініна В.Г. Деякі показники гуморального захисту у жінок репродуктивного віку при епітеліальних кістомах яєчників / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // *Імунологія та алергологія: наука і практика. Мат-ли Наук.-практ. конф. «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова).* – 2015. – № 1 (Додаток). – С. 7-9.

140. Лисенко М.А. Стан 171систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників / М.А. Лисенко // *Мат-ли VI Конгресу Південно-Східно*

Європейського Медичного Форуму (ПСЕМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ). – Одеса: Видавництво Бартенєва, 2015. – С. 62.

141. Носенко О. М. Склад рецепторів лектинів в серозних та муцинозних цистаденомах яєчників / О.М. Носенко, В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 16-18.

142. Дубініна В.Г. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріоїдного походження / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «Юстон»», 2016. – Т. 38, №2. – С.166-172.

143. Лисенко М.А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріоїдного походження / М. А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 31, №5. – С. 2-7.

144. Дубініна В.Г. Проблеми рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, К.М. Візір, М.А. Лисенко // Мат-ли міжнар. наук.-практ. конф-ції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» м. Одеса, 6-7 лютого 2015 року. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 42-45.

145. Крыжановский Г. Н. Основы общей патофизиологии / Г.Н. Крыжановский. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 253 с.

146. Гири́н С.В. Комплексное определение состояния организма в практике семейного врача / С.В. Гири́н // Биологическая терапия. – 2013. – №1 – С.30-33.

147. de Haan J. Management of ovarian cysts and cancer in pregnancy / J. de Haan, M. Verheecke, F. Amant // Facts. Views. Vis. Obgyn. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 25-31.

148. Diagnostic Accuracy of Intraoperative Frozen Section in Ovarian Neoplasms: Experience in a Tertiary Oncology Centre / S.A. Bajracharya, V. Jain, R. Sekhon [et al.] // Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ). – 2018. - Vol.16, №63. – P. 259-262.

149. Грицуля М. Церулоплазмін: практичні аспекти застосування для прискореного відновлення пацієнтів хірургічного профілю / М. Грицуля // Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія, Інтенсивна терапія». – 2020. - Vol. 39, № 1. - С.3.

150. SARI inhibits angiogenesis and tumour growth of human colon cancer through directly targeting ceruloplasmin / L. Dai, X. Cui, X. Zhang [et al.] // Nat. Commun. – 2016. – Vol. 7. – P.11996.

151. Козовый Р.В. Показатели окислительной модификации белков сыворотки крови и активности глутатионовой системы у долгожителей Прикарпатья / Р.В. Козовый, Г.М. Эрстенюк // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2. – С.77-81.

152. Изменение системы глутатиона в клетках опухолевой линии P19 при гипоксии / Д.С. Орлов, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 41-45.

153. Роль окислительной модификации белков в редокс-регуляции активности каспазы-3 в лимфоцитах крови при окислительном стрессе *in vitro* / О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Н.В. Рязанцева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2015. - Т.14, № 6. - С. 61–67.

154. Glutathione Transferases Responses Induced by Microcystin-LR in the Gills and Hepatopancreas of the Clam *Venerupis philippinarum* / M. Carneiro, B. Reis, J. Azevedo [et al.] // Toxins (Basel). – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 2096-2120.

155. Constitutive IDO1 Expression in Human Tumors Is Driven by Cyclooxygenase-2 and Mediates Intrinsic Immune Resistance / M. Hennequart, L. Pilotte, S. Cane [et al.] // Cancer. Immunol. Res. – 2017. - Vol.5, №8. – P. 695-709.

156. Иммуногистохимические методы: руководство / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. М.: ДАКО, 2011. – 224 с.

157. Николаевич Л.Н. Оценка цитотоксичности и ингибирующей антипролиферативной активности фитолектинов на опухолевые клетки *in vitro* / Л. Н. Николаевич, К. Н. Саунина, И. В. Руденкова // Сотрудничество - катализатор

инновационного роста: сборник материалов 2-го Белорусско-Прибалтийского форума, 6-7 октября 2016 года. Минск: БНТУ, 2016. – С. 46-47.

158. Porifera Lectins: Diversity, Physiological Roles and Biotechnological Potential / J. Gardères, M.-L. Bourguet-Kondracki, B. Hamer [et al.] // *Mar. Drugs*. – 2015. – Vol. 13, № 8. – P.5059–5101.

159. Гепавал - гепатопротектор с мощным антиоксидантным и детоксикационным действием [Электронный ресурс]. – 2014. Режим доступа: <http://www.valartin.com/ua>. – Заголовок з екрану.

160. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy / B. Marengo, M. Nitti, A.L. Furfaro [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – P. 6235641.

161. Biswas S.K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? / S.K. Biswas // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016. – P. 5698931.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Дубініна В.Г. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ТОВ «Видавництво «Юстон»», 2016. – Т. 38, №2. – С.166-172. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

2. Лысенко М.А. Окислительная дизрегуляция у женщин репродуктивного возраста с эпителиальными цистаденомами яичников [Электронный ресурс] / М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24261>. Заголовок с экрана. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

3. Носенко О. М. Склад рецепторів лектинів в серозних та муцинозних цистаденомах яєчників / О.М. Носенко, В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 16-18. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

4. Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження / М. А. Лисенко // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – Т. 31, №5. – С. 2-7.

5. Лисенко М.А. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнток репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників / М. А. Лисенко, В. Г. Дубініна // Здоровье женщины. – 2016. – № 4. – С. 121-123. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

6. Дубініна В.Г. Магнітно-резонансна терапія в диференційній діагностиці кістозних епітеліальних утворень яєчників неендометріоїдного походження у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2016. – № 6. – С. 84-88. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

7. Lysenko M. A. Nitrosative status in benign epithelial cystic ovarian tumors of nonendometrioid origin / M. A. Lysenko, V. G. Dubinina, O. M. Nosenko // Reproductive Endocrinology. – 2016. – Vol. 27, № 1. – С. 56-60. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

8. Дубініна В.Г. Деякі показники гуморального захисту у жінок репродуктивного віку при епітеліальних кістомах яєчників / В.Г. Дубініна, М.А. Лисенко // Імунологія та алергологія: наука і практика. Мат-ли Наук.-практ. конф. «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету (присвячена до 170-річчя українського вченого, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова). – 2015. – № 1 (Додаток). – С. 7-9. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

9. Дубініна В.Г. Проблеми рецидивів неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / В.Г. Дубініна, К.М. Візір, М.А. Лисенко // Мат-ли міжнар. наук.-практ. конф-ції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» м. Одеса, 6-7 лютого 2015 року. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 42-45. (Внесок дисертанта: обстеження, ведення хворих, збір та аналіз отриманих даних, підготовка до друку).

10. Лисенко М.А. Стан систем вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у пацієнток з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників / М.А. Лисенко // Мат-ли VI Конгресу Південно-Східно

Європейського Медичного Форуму (ПСЕМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ). – Одеса: Видавництво Бартенєва, 2015. – С. 62.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- міжнародна науково-практична конференція «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015) *(публікація тез)*;
- науково-практична конференція «Персоніфікація сучасних принципів діагностики та лікування захворювань, обумовлених порушеннями імунітету. Роль мікробіоти та пробіотиків у формуванні та підтримці імунітету» (Київ, 2015) *(публікація тез)*;
- VI Конгрес Південно-Східно Європейського медичного форуму та XIV з'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (Одеса, 2015) *(публікація тез)*;
- XIV з'їзд акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016) *(публікація тез)*;
- засідання кафедри акушерства та гінекології та Університетської проблемної комісії «Здоров'я матері і дитини. Спадкові хвороби» Одеського національного медичного університету (Одеса, 2021) *(усна доповідь)*.

ДОДАТОК В.1



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП "ОООД ООР"

Лук'янчук О.В.

" 10 листопада " 2020 р.

**АКТ
впровадження**

1. Назва пропозиції про впровадження: диференційований підхід у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології. Лисенко Маріанна Анатоліївна, Дубініна Владлена Геннадіївна
3. Джерело інформації: Лисенко М.А., Дубініна В.Г.. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієток репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників. Здоров'є жінчини. 2016; 4:121-123;
Дубініна В.Г, Лисенко М.А. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження. Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2 (38):166-172.
4. Місце та термін впровадження: КНП "Одеський обласний онкологічний диспансер Одеської обласної ради" 2020-2021 роки
5. Результати впровадження: застосовано диференційовану методику у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
7. Заключення і пропозиції: відсутні, пропонується для впровадження в роботу лікувального закладу.

Відповідальний за впровадження

Савченко Т.М.

ДОДАТОК В.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Пологовий

будинок № 7»

Одеської міської ради, м. Одеса



проф., д. мед. н. Т. Я. Москаленко

« 9 » грудня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології. Лисенко Маріанна Анатоліївна
3. Джерело інформації: Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5 (31):2-7.
4. Місце та термін впровадження: КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради» 2017-2020 роки
5. Результати впровадження: застосовано розроблену методику післяопераційної реабілітації жінок після органозберігального лікування з приводу доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження
6. Ефективність впровадження: підвищена ефективність післяопераційної реабілітації жінок репродуктивного віку з оперованими доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
7. Заклучення і пропозиції: зауважень немає. Впроваджена методика комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження має високу лікувальну ефективність й і може бути використаним у широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження

Заступник директорки
лікувальної роботи, І. Шев. н.

М
 С. П. Чернієвська

ДОДАТОК В.3



АКТ

впровадження

1. Назва пропозиції про впровадження: розроблена методика комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології. Лисенко Маріанна Анатоліївна
3. Джерело інформації: Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5 (31):2-7.
4. Місце та термін впровадження: КНП "Онкологічний диспансер м. Маріуполь" 2017-2018 роки
5. Результати впровадження: застосовано розроблену методику післяопераційної реабілітації жінок після органозберігального лікування з приводу доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження
6. Ефективність впровадження: підвищена ефективність післяопераційної реабілітації жінок репродуктивного віку з оперованими доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
7. Заключення пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження


 к.м.н С.П.Волошин

ДОДАТОК В.4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП "ОКОЦКОР"
 К.В. Яринич
 " 12 " листопада 2016 р.

АКТ**впровадження**

1. Назва пропозиції про впровадження: розроблена методика комплексного лікування жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології. Лисенко Маріанна Анатоліївна
3. Джерело інформації: Лисенко М. А. Післяопераційна реабілітація після органозберігального лікування доброякісних епітеліальних пухлин неендометріюїдного походження. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5 (31):2-7.
4. Місце та термін впровадження: КНП "Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради" 2016-2018 роки
5. Результати впровадження: застосовано розроблену методику післяопераційної реабілітації жінок після органозберігального лікування з приводу доброякісних епітеліальних пухлин яєчників неендометріюїдного походження
6. Ефективність впровадження: підвищена ефективність післяопераційної реабілітації жінок репродуктивного віку з оперованими доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
7. Заключення пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

Лав. Сіг

Алеу

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП "ОКОЦ КОР"

К.В.Яринич

" 12 " листопада 2016 р.

АКТ

впровадження

1. Назва пропозиції про впровадження: диференційований підхід у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗ України, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології. Лисенко Маріанна Анатоліївна, Дубініна Владлена Геннадіївна
3. Джерело інформації: Лисенко М.А., Дубініна В.Г.. Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників. Здоров'є жінчини. 2016; 4:121-123; Дубініна В.Г, Лисенко М.А. Клініко-морфологічні особливості доброякісних кістозних епітеліальних цистаденом яєчників неендометріюїдного походження. Зб. асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2 (38):166-172.
4. Місце та термін впровадження: КНП "Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради" 2016-2017 роки
5. Результати впровадження: застосовано диференційовану методику у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності у лікуванні жінок репродуктивного віку з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників неендометріюїдного походження.
7. Заключення пропозиції: відсутні, пропонується для впровадження в роботу лікувального закладу.

Відповідальний за впровадження

Лав. Віг *Віг*