

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЧУМАК ЗІНАЇДА ВАСИЛІВНА

УДК 618.145-007.61-006.6:612.262-008.64

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті
МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Шаповал Микола Віталійович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, кафедра акушерства та
гінекології, м. Одеса

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Маркін Леонід Борисович,
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства
та гінекології, м. Львів

член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Татарчук Тетяна Феофанівна,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і
гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
НАМН України», завідувачка відділення
ендокринної гінекології, м. Київ

доктор медичних наук, професор
Потапов Валентин Олександрович,
Державний заклад «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України», завідувач
кафедри акушерства та гінекології, м. Дніпро

Захист відбудеться «14» квітня 2021 року об 11.00 на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті
МОЗ України (65082, м. Одеса, пров. Валіховський, 2).

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

Автореферат розісланий «12» березня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
доктор медичних наук, професор

Т. В. Стоєва

Підписано до друку 05.03.2021. Формат 60x84/16.

Папір _____ Друк _____

Обл.-вид. арк. 1,9. Тираж 100. Зам. _____

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки є дифузні гіперпластичні процеси (ГПП) ендометрія, які привертають інтерес гінекологів, онкологів, морфологів та інших спеціалістів (Татарчук Т. Ф. і співавт., 2015; Usha G. Doddamani et al., 2016). Частота виникнення даної проблеми може сягати від 15 до 50 %, останнім часом простежується зростання в різних вікових категоріях з випередженням віку маніфестації (Маркін Л. Б. і співавт., 2015; Ianieri M. M. et al., 2016; Vegum J. et al., 2019), що провокує госпіталізацію від 10 до 18 % (Потапов В. О. і співавт., 2019; Erdem B. et al., 2018). Провідне місце в структурі онкогінекологічної патології в економічно розвинутих країнах посідає рак ендометрія (РЕ), малігнізація може становити до 1–3 % при ГПП без атипових змін і до 30 % – при атипових змінах ендометріальної тканини (Michal Bednarek et al., 2017; Party A. et al., 2019). В Україні РЕ становить до 9 % усіх онкологічних захворювань (Татарчук Т. Ф. та співавт., 2015; Потапов В. О. і співавт., 2019).

Диференційна діагностика ГПП базується не лише на морфологічних даних, але і на використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних методів, гібридизації *in situ*, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), молекулярно-генетичних методів, лазерної мікродисекції, мікроскопічних технологій та ін., при яких досліджуються білки, що регулюють апоптоз і мітотичну активність, гени-супресори і промоутери пухлин, фактори росту та їхні рецептори, інтерлейкіни, цитокіни та інші регуляторні системи на клітинному рівні (Areege Kamal et al., 2016; Russo M. et al., 2017). Пошук нових високоінформативних маркерів ранньої діагностики виникнення неопластичних процесів ендометріальної тканини залишається актуальним і має істотне практичне значення у формуванні як груп ризику розвитку РЕ, так і визначення перспективи терапевтичного або хірургічного методу лікування ГПП (Запорожан В. М. і співавт., 2015; Вовк І. Б. і співавт., 2016).

Проліферація й апоптоз – взаємопов'язані механізми, які знаходяться під контролем стимулювальних або інгібуючих факторів (Cheol Keun Park et al., 2016; Travaglini A. et al., 2019). Одним із найбільш вивчених та перспективних маркерів проліферативної активності є рівень експресії ядерного протеїну Ki-67 (Apostolou G. et al., 2015; Peter A. Sanderson et al., 2017). Апоптоз – це генетично регульована смерть клітини при невідновному ушкодженні ДНК (Granese R. et al., 2015; Apostolou G. et al., 2017). Деяка активація апоптозу супроводжує мітотичну активність клітин, яка виникає внаслідок впливу мітогену (Mirakhor Samani S. et al., 2018; Tao Wang et al., 2019). Подальша доля дочірніх клітин залежить від активаторів або інгібіторів апоптозу (Mirakhor Samani S. et al.,

2018; Sahin E. et al., 2018). Поліфункціональний білок p53, продукт онкосупресорного гена *P53*, являє собою ядерний транскрипторний фактор, однією із функцій якого є блокування мітотичного циклу клітин та індукція апоптозу (Raid Jastania et al., 2018; Gerasimos Tzortzatos et al., 2015). Факторам, які активують апоптоз, протиставлені інгібітори, до яких належить протеїн bcl-2, продукт аналогічного гена *Bcl-2* (Jiming Chen et al., 2018). Встановлено, що білок p53 знижує активність bcl-2, що, ймовірно, сприяє запуску процесів апоптозу в ушкоджених клітинах (Su Jin Han et al., 2015; Nicola Tempest et al., 2018).

У соматичних клітинах виявити експресію теломерази досить важко (Marwa A El Kholly et al., 2018). Роботи з виявлення активності теломерази, дослідження довжини теломери в ендометріальній тканині досить суперечливі (Harangama D. K. et al., 2017; Mazurek U. et al., 2019), в деяких відмічена незначна теломеразна активність у фазу проліферації та її зростання при аденокарциномі (Fernandez-Montoli M. E. et al., 2018; Nicola Tempest et al., 2018).

Проведені дослідження присвячені мікроциркуляторно-тканинній теорії як новій парадигмі канцерогенезу (Mirakhor Samani S. et al., 2018; Wang Y. et al., 2019). Гіпоксія здатна впливати на процеси апоптозу, проліферації як нормальних, так і неопластичних клітин (Michelle T. et al., 2020; Bourdel N. et al., 2016). Дослідження взаємозв'язків факторів Hif-1 α , VEGF та IGF-1 у тканині ендометрія надають для науковців цікаві результати, але їхнє вивчення відбувається в окремих співвідношеннях та в окремих зв'язках (Konrad Dziobek et al., 2019).

Незважаючи на те, що гіперплазія ендометріальної тканини (ГПЕ) є для розвитку РЕ провідним фактором ризику, даному питанню приділяється недостатня увага в науковій медицині, особливо в перименопаузальному віці, коли існують також інші фактори впливу на ендометріальні клітини.

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

Об'єкт дослідження – жінки з гіперпластичними та неопластичними процесами ендометрія, в обстеженні та веденні яких будуть використані сучасні високотехнологічні методи дослідження.

Предмет дослідження – фактори ризику та перспективи перебігу гіперпластичних станів ендометрія, ендокринний статус, морфофункціональний стан ендометріальної тканини.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено та проаналізовано розвиток ГПП ендометрія протягом життя сучасної жінки в Одеському регіоні, їхній розвиток залежно від тривалості світлового дня. У роботі наведено новий підхід до розв'язання актуальної проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо виявлення ранніх діагностичних маркерів та їхньої ролі у веденні жінок з ГПП в ендометріальній тканині. Найбільша увага приділяється фактору гіпоксії Hif-1 α та клітинній реакції на гіпоксичний стан. Особливе значення мають фактори пригнічення процесів ангіогенезу на тлі

гіпоксії, що проявляється при атипівих змінах і може бути пусковим механізмом в розвитку малігнізації. Доведено в розвитку проліферативного стану ендометріальної тканини пригнічення процесів апоптозу при підвищенні Ki-67, низьких рівнях p53 та високих bcl-2. Вивчено значення активності теломери в прогресуванні проліферативного процесу у співвідношенні з довжиною теломери. При аналізі даних факторів, врахуванні раних маркерів діагностики, анамнестичного та спадкового анамнезу можливе прийняття рішення та визначення перспективи щодо лікувальної тактики пацієток з гіперпластичними станами.

Практичне значення отриманих результатів. Для лікарів акушерів-гінекологів, ендокринологів, сімейних лікарів запропонована система діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів щодо реабілітації репродуктивної функції у жінок з ГПП ендометрія. Імуногістохімічні, молекулярно-генетичні маркери в оцінці нормального, гіперплазованого та атипівого ендометрія мають практичну цінність для верифікації діагнозу та прогнозу малігнізації й перспективи визначення лікувальної тактики. На основі отриманих даних доведена доцільність визначення імуногістохімічних і молекулярно-генетичних маркерів, особливо при атипівих формах гіперплазії.

На основі даних роботи розроблено та впроваджено в клінічну практику 4 патенти на корисну модель, із яких 2 отримали рішення про державну реєстрацію винаходу. В клінічну роботу КНП «Пологовий будинок № 5» ОМР та КНП «Пологовий будинок № 2» ОМР впроваджено алгоритм дії з жінками при розвитку ГПП ендометрія та подальшу тактику їх ведення. Розроблену програму впроваджено в педагогічний процес кафедри акушерства та гінекології ПВНЗ Київського медичного університету та ОНМедУ.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були викладені у доповідях на V та VI Конгресах SEEMF (Македонія, Охрид, 2014; Україна, Одеса, 2015), з'їзді та пленумах Асоціації акушерів-гінекологів

України (Київ 2016; Одеса, 2017; Київ, 2018), на міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Одеса, 2017), науково-практичних конференціях Одеського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (2015, 2016), в матеріалах ІХ з'їзду онкологів Росії (Уфа, 2017), Міжнародної науково-практичної конференції «Молекулярная диагностика 2018» (Мінськ, 2018), of the FOCUS in O&G 2018 Congress – Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy (Гонконг, 2018), Annual Global Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (Ріо-де-Жанейро, 2019).

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. *На ретроспективному етапі* дослідження було проаналізовано 2196 гістологічних висновків Одеського обласного патологоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення за період 2016–2019 рр., із яких виявлено 1404 гіперпластичні стани, 688 – поліпи ендометрія з оцінкою ендометріальної тканини, 104 – стан ендометрія після лапаротомних операцій. Дані патологічні стани були розподілені згідно з віковими категоріями, з періодом у 5 років. Проведено аналіз циркадіанного зв'язку виявлення гіперпластичних станів ендометрія в Одеському регіоні за період 2016–2019 рр.

Перспективно було обстежено 458 пацієнток, із яких 154 – пізнього репродуктивного віку, 163 – перименопаузального періоду, 141 – постменопаузального періоду. Основну групу утворили зразки ендометрія з морфологічно підтвердженими атипovими гіперпластичними процесами (n=152), групу порівняння (n=173) – ендометрій з гіперпластичним станом, контрольну групу (n=133) – ендометрій фізіологічного стану.

Усім пацієнткам було проведено комплексне клінічне обстеження відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ України: № 417 від

15.07.2011 р., № 620 від 29.12.2003 р., № 676 від 31.12.2004 р. Для дослідження застосовували загальноклінічні методи, опитування, вивчення скарг, анамнезу життя та захворювання, гінекологічний, акушерський анамнез, з ретельним вивченням сімейного анамнезу, схильності та особливостей перебігу соматичних та онкологічних захворювань, особливо по жіночій лінії наслідування, отримання дозволу на дослідження.

Ехографію органів малого таза та молочних залоз проводили за допомогою апарата Voluson E8, GE Healthcare (Protech Solution, Ukraine) з використанням широкого спектра досліджень, об'ємного датчика – 12–48 Гц, лінійного датчика – 13–34 Гц, піхвового датчика – 30–41 Гц для точного вимірювання товщини ендометрія, оцінки його ехогенності, структури. Проводили оцінку генітальної системи на початку обстеження і в процесі моніторингу за жінками.

Після хірургічного втручання проводили морфологічне, імуногістохімічне та молекулярно-генетичне дослідження зразків ендометріальної тканини. Як первинні специфічні антитіла застосовували антитіла до bcl-2, Ki-67, p53 (DAKO, Німеччина). Здійснювали фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа N306 (Японія) з цифровою фотокамерою DM800 (Японія). Оцінка експресії p53, Ki67 здійснювалася шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 100 клітин (окремо в епітелії залоз та в стромі). Оцінку результатів імуногістохімічних (ІГХ) реакцій для bcl-2 проводили в плюсах за інтенсивністю коричневого забарвлення. Інтенсивність забарвлення оцінювали за H-score за формулою з округленням до цілих: $H = [1 \times (\%+) + 2 \times (\%++) + 3 \times (\%+++)]$, де H – H-score; % (+, ++, +++) – кількість зразків, в яких визначена слабопозитивна (+), позитивна (++) або сильнопозитивна (+++) експресія.

У зрізах ендометрія визначали вміст рецепторів естрогенів (ER) та прогестерону (PR). Для цього проводили депарафінізацію та регідратацію зрізів. Результати ІГХ реакції для ER і PR оцінювали в балах за шкалою Allred.

При визначенні довжини теломер були використанні дані полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (ПЛР-РЧ). Метод ПЛР є дуже чутливим і дозволяє виявити одну аномальну послідовність ДНК на 100–1000 нормальних клітин. Даний метод визначення довжини теломер за допомогою ПЛР в реальному часі став можливим завдяки розробці специфічних праймерів та математичній обробці результатів. Методика постановки кількісної ПЛР-РЧ для визначення довжини теломер включає такі етапи: а) готовність реакційної суміші; б) в пронумеровані мікроцентрифужні пробірки об'ємом 0,2 мл наливають 15 мкл реакційної суміші для ПЛР-РЧ; в) в останню чергу додають зразок ДНК і закривають пробірки; г) центрифугують пробірки в мікроцентрифузі для ПЛР протягом 10 с; д) встановлюють режим роботи термоциклера. Проводять оцінку результатів. Для подальшого визначення

експресії теломерази отримували сумарну РНК, використовуючи комплект для виділення РНК «РИБО-золь-А» ("AmpliSens", РФ) за методом згідно з рекомендаціями виробника. Для визначення експресії VEGF, IGF-1, Hif-1 α застосовували аналогічний метод на рівні мРНК за допомогою ПЛР, використовуючи праймери.

Статистична обробка виконана методами дисперсійного, кореляційного, регресійного, факторного та кластерного аналізів. Для визначення прогностичної цінності показників та виявлених змін вивчали діагностичну чутливість (ДЧ), діагностичну специфічність (ДС), прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР) і прогностичну цінність негативного результату (ПЦНР), відношення правдоподібності позитивного ВП (+) і негативного ВП (-) результату, діагностичну цінність та коефіцієнт Юдена.

Для порівняння шансів настання події використовували розрахунок відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ), який обчислювали шляхом потенціювання результатів оцінки ДІ для логарифмованого значення ВШ.

Кореляційний аналіз для змінних шкали відношень, розподілених нормально, проводили за Пірсоном, для інших випадків – за Спірменом. Регресійний аналіз проводився для лінійної моделі. Для потреб формування прогностичної моделі використовували технології machine learning у середовищі Python 3.7.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведення аналізу ретроспективних даних було встановлено співвідношення виявлення гіперплазій ендометрія без атипій (ГПЕ) з атиповими формами гіперплазій ендометрія (АГЕ), аденокарциномами, нормальним ендометрієм, який відповідав фазам менструального циклу, атрофічним станом та неінформативними висновками.

Аналіз представлених результатів свідчить, що найбільш уразливою когортою жінок є пацієнтки перименопаузального віку. Саме в даний проміжок часу (від 46 до 50 років) найчастіше виникає ГПЕ, що становило 15,31 % при ВШ 17,26 (ДІ 95 %; 13,51–16,49); у цей період зі зростанням посилюється виявлення АГЕ: від 41 до 45 років – 1,71 % при ВШ 15,57 (ДІ 95 %; 3,57–67,99) та від 46 до 50 років – 1,42 % при ВШ 12,31 (ДІ 95 %; 2,79–54,28). Перші періоди виявлення аденокарцином ендометрія були представлені у віковій категорії від 46 до 50 років, зі зростанням в подальшому з віком від 0,43 до 1,42 % (ДІ 95 %; 0,19–0,78) та зі змінами морфологічної структури ендометріальної тканини. В подальшому було виявлено зростання ендометріальної тканини як неінформативної, що проявило себе у віковій категорії 18–25 років і становило 0,43 % (ДІ 95 %; 0,19–0,82) з поступовим зростанням до 4,20 % (ДІ 95 %; 3,21–4,97) у постменопаузальному періоді,

особливо після 61 року. Аналогічними результатами характеризується виявлення атрофічного ендометрія, що теж зростає з віком і становить до 1,28 % у постменопаузальному періоді (ДІ 95 %; 0,73–1,74). Аналогічним характеристикам відповідало виявлення поліпів ендометріальної тканини, що було максимальним у віці 41–45 років, залозисто-фіброзні поліпи – 8,28 % та залозисті поліпи – 12,6 %, з максимальним виявленням на тлі ГПЕ в 54,23 % (ДІ 95 %; 50,10–57,90) та АГЕ в 8,45 % (ДІ 95 %; 5,88–10,13). Аденокарцинома та неінформативні дані становили 0,32 % (ДІ 95 %; 0,22–1,52) та 5,26 % (ДІ 95 %; 3,46–6,82) відповідно.

За даними результатів аналізу пацієток, що зверталися до «Міського центру з проблем клімактерію», було виявлено, що у віці 47,61 року у жінок Одеського регіону виникає менопауза, яка може впливати на розвиток порушень в ендометріальній тканині, оскільки виявлені нами порушення максимально проявилися в перименопаузальному періоді.

Подальший аналіз результатів не дозволив нам виявити кореляційний зв'язок між розвитком проліферативних процесів ендометрія та середньою тривалістю світлового дня (СТСД). Становлять інтерес показники співвідношення між СТСД і виявленням АГЕ – було встановлено, що це нестійкий параметр підвищення взаємозв'язку ($r=0,41$). Вплив СТСД на частоту виявлення АГЕ ілюструє рис. 1. У подальшому даний факт потребує детального дослідження для вивчення нестійкості та фотоперіодичності ендометріальної тканини, що може забезпечувати, в цілому, стабільність функціонуючого стану організму; дисинхроз, виявлений при діагностиці сезонних захворювань, може бути зумовлений змінами синтезу ендогенних сезонних ендорфінів, гормонів та інших епігенетичних маркерів.

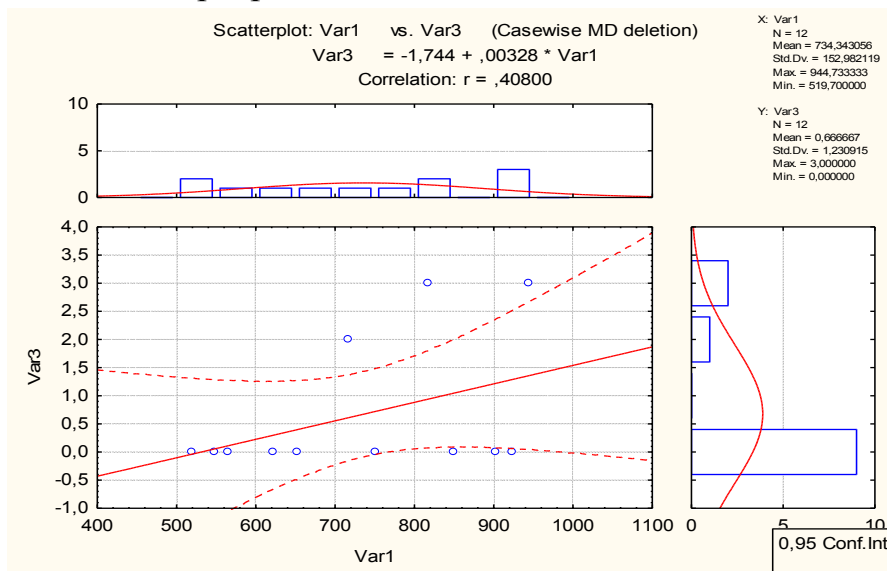


Рис. 1 Вплив середньої тривалості світлового дня на частоту виявлення атипової гіперплазії ендометрія за 2016–2019 рр. (Var1 – СТСД, Var3 – виявлення АГЕ)

При проведенні проспективного аналізу в подальшому було обстежено 458 жінок пізнього репродуктивного, перименопаузального та постменопаузального періодів життя (рис. 2).

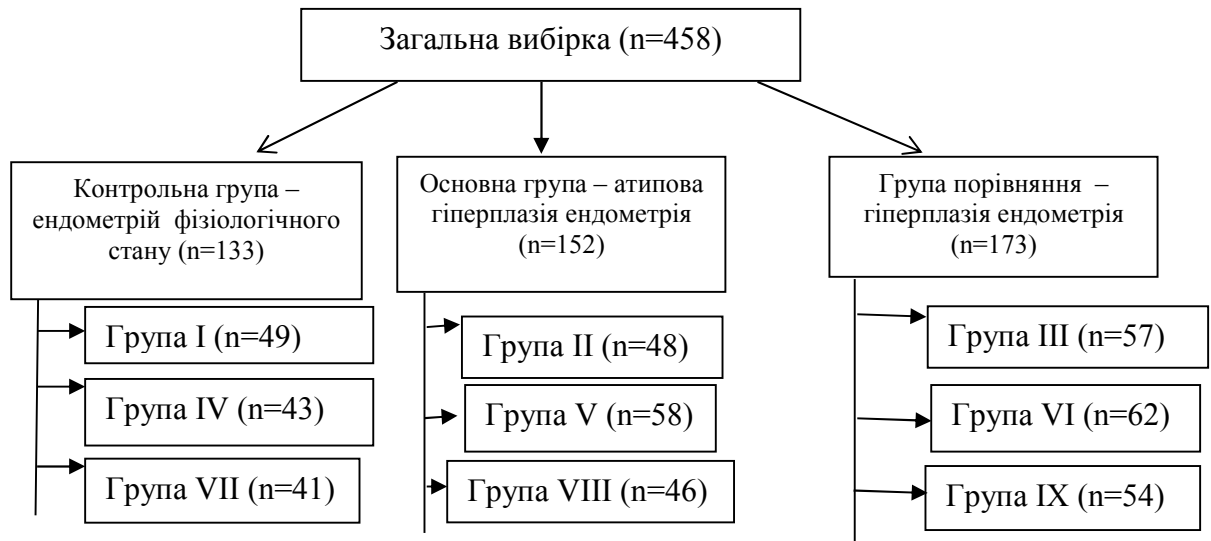


Рис. 2 Розподіл пацієток за групами обстеження

Кожна з трьох груп (контрольна, основна та група порівняння) складалася, в свою чергу, із трьох груп, які відповідали пізньому репродуктивному, перименопаузальному та постменопаузальному віку. Для групи контролю – це I, IV, VIII, для основної групи – II, V, VII, для групи порівняння – III, VI, IX. Усі пацієтки, зараховані до зазначених груп, були порівнянними за віком, соціальним статусом, паритетом, гінекологічною та соматичною захворюваністю. Даний дизайн відповідає когортному обстеженню і є оптимальним для розв'язання поставлених завдань.

Оцінка клініко-анамнестичних даних контрольної групи (групи I, IV, VII) свідчить про початкову відсутність коморбідної патології, проте вона виникає від перименопаузального до постменопаузального періоду. Загалом це становило для серцево-судинних захворювань від $(2,04 \pm 2,02)$ до $(34,14 \pm 7,41)$ %, для захворювань шлунково-кишкового тракту – від $(4,1 \pm 2,8)$ до $(34,1 \pm 7,4)$ %, дещо рідше зустрічалася варикозна хвороба – від $(4,08 \pm 2,83)$ до $(29,27 \pm 7,11)$ %. Майже третина пацієток пери- та постменопаузального віку мали ознаки поширеного остеохондрозу хребта. Надмірна маса тіла визначалася у $(18,80 \pm 3,39)$ % жінок контрольної групи, переважно в осіб перименопаузального віку. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив у пацієток I групи $(24,83 \pm 1,13)$ кг/м², IV групи – $(27,28 \pm 1,77)$ кг/м², VII групи – $(29,87 \pm 2,18)$ кг/м². Розвиток метаболічних порушень було виявлено у $(4,65 \pm 3,21)$ % жінок перименопаузального та у $(12,20 \pm 5,11)$ % жінок постменопаузального віку. Індекс атерогенності становив у жінок I групи $(2,97 \pm 0,26)$ у. о., IV групи – $(3,06 \pm 0,39)$ у. о., VII групи – $(4,00 \pm 0,44)$ у. о.

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

Із даних репродуктивного анамнезу пацієнок контрольної групи встановлено, що кількість абортів у них була невисокою – (1,21±0,08) аборта на час включення у дослідження, кількість народжених дітей у середньому дорівнювала 2,12±0,17, паритет становив (4,29±0,18) року. Представлені результати гінекологічних захворювань за кількістю були невисокими, у 30 ((22,56±3,6) %) жінок були наявні захворювання шийки матки, що у 11 ((8,27±2,39) %) потребувало додаткового втручання. У 3 ((2,26±1,29) %) пацієнок в анамнезі були кісти яєчників, у 6 ((12,24±4,68) %) – альгодисменорея, у 5 ((10,20±4,81) %) – больовий синдром був виявлений в період овуляції. Серед жінок більш старшого віку у 7 ((8,33±3,02)%) випадках були скарги на сухість у статевих органах, у 2 ((2,38±1,66) %) – дизуричні прояви.

Клінічна характеристика пацієнок групи порівняння – ГПЕ (III, VI, IX групи) – характеризувалась наявністю більш різноманітних патологічних проявів загального стану і перевищувала значення в контрольній групі в 3,2 рази, що становило за індексом Чарльсона 1,22±0,11, але вираженість патології була, в основному, на початкових стадіях. Надмірна маса тіла відзначалася у (16,76±2,84) % жінок з ГПЕ, при цьому середній ІМТ становив у пацієнок III групи (29,53±1,33) кг/м², VI групи – (30,72±1,38) кг/м², IX групи – (30,92±1,67) кг/м². Відповідно аліментарно-конституційне ожиріння було у (1,75±1,74) % жінок у III групі, (3,23±2,24) % – у VI групі та (9,26±3,94) % – у IX групі. Ознаки метаболічного синдрому (надмірна маса тіла, гіперглікемія, гіперліпідемія) відмічено у 20 ((11,56±2,43) %) хворих. Дані показники супроводжувалися більш значними рівнями метаболічних порушень. Ступінь інсулінорезистентності збільшувався з віком і тісно корелював з масою тіла пацієнок ($r=0,84$), що може свідчити про наявність патологічних змін, які можуть відбуватися не лише на рівні обміну ліпідів та вуглеводів, але і на рівні імуногістохімічних та молекулярно-генетичних показників, починаючи з перименопаузального періоду.

Досвід роботи на шкідливих виробництвах був у 44 ((25,43±3,31) %) пацієнок, $\chi^2=39,5$; $df=1$ ($p<0,00$), хронічний стрес відзначала 31 ((17,92±2,92) %) пацієнтка. Із аналізу даних спадкового анамнезу підтверджено обтяженість у кожній четвертій пацієнтки з ГПЕ (міома матки, ендометріоз, додаткові патології яєчників (ДПЯ), рак яєчника, рак тіла матки, рак шийки матки, рак молочної залози та фіброаденоми молочної залози). Це свідчить про

попередньо обтяжений гінекологічний анамнез, що в подальшому може супроводжуватися і порушеннями в ендометріальній тканині.

Із даної когорти 79 ((45,66±3,79) %) осіб дотримувалися здорового способу життя, курили 48 ((27,75±3,40) %), зловживали солодощами 60 ((34,68±3,62) %), недостатньо фізично активними були 63 ((36,42±3,66) %) пацієнтки. Репродуктивний анамнез пацієнток з ГПЕ виявив, що середня кількість абортів становила 1,92±0,08, при кількості народжених дітей 1,67±0,17 і паритеті (2,16±0,18) року.

Подальший аналіз представлених даних виявив синтропію з іншими гінекологічними захворюваннями. У 44 ((25,43±3,31) %) пацієнток було знайдено патологічні порушення шийки матки, у 21 ((12,14±2,48) %) діагностована міома матки, у 11 ((6,36±1,86) %) пацієнток виявлено ДПЯ. Запальні захворювання органів малого таза були у 38 ((21,97±3,15) %) хворих, патологія молочних залоз у вигляді мастопатії – у 98 ((56,65±3,78) %), первинна неплідність – у 9 ((5,20±1,69) %), вторинна – у 34 ((19,65±3,02) %) жінок. Представлені дані свідчать, що за частотою синтропної гінекологічної патології кількість пацієнток з ГПЕ значно перевищувала контрольні значення ($p < 0,05$).

Аномальні маткові кровотечі виникали у (10,98±2,38) % пацієнток. Прояви диспареунії були у 18 ((10,40±2,32) %) хворих. У 22 ((12,72±2,53) %) відзначалися психовегетативні прояви, ще 37 ((21,39±3,12) %) скаржилися на зниження переносимості фізичного навантаження. Дані результати були більш представлені в перименопаузальному періоді й надалі мали тенденцію до зростання.

Подальший аналіз представлених результатів у пацієнток основної групи – АГЕ (II, V, VII групи) – дав картину, аналогічну виявленій у пацієнток із ГПЕ. Але детальний аналіз встановив, що індекс Чарльсона у хворих з АГЕ в середньому становив 1,53±0,09 ($p < 0,05$), тобто виявлена супровідна патологія, як правило, була більш серйозною і в перспективі свого перебігу з ускладненнями. З переважною кількістю зареєстрованих і оцінених випадків захворювань розповсюдженість мала тенденцію до виявлення в перименопаузальному та в постменопаузальному періодах.

Частота коморбідної екстрагенітальної патології практично не відрізняється ($p > 0,05$) від рівнів, встановлених для хворих з ГПЕ, але значно перевищує рівні контролю ($p < 0,01$). Надмірна маса тіла відзначалася у (32,23±3,79) % жінок з АГЕ, при цьому середній ІМТ становив у пацієнток II групи (28,62±1,21) кг/м², V групи – (29,89±1,38) кг/м², VIII групи – (30,67±1,33) кг/м². Відповідно частота аліментарно-конституційного ожиріння у жінок дорівнювала (2,08±2,06) % у II групі, (8,62±3,69) % – у V та (30,43±6,78) % – у VIII групі ($p < 0,05$). У пацієнток переважали ознаки вісцерального типу ожиріння. Ознаки метаболічного синдрому були виявлені у

18 ((11,8±2,6) %) жінок. Частота метаболічного синдрому та метаболічний профіль пацієток з ГПЕ та АГЕ практично не відрізнялися. Водночас, порівняно з контролем, за зазначеними показниками були виявлені статистично значущі відмінності ($p>0,05$).

Обтяжений професійний анамнез мали 32 ((21,05±3,10) %) пацієнтки, на хронічний стрес скаржилися 34 ((22,36±3,38) %) жінки. Ці пропорції є подібними до тих, що були визначені для хворих з ГПЕ ($p>0,05$). Спадковий анамнез був обтяжений у 50 ((32,89±3,81) %) пацієток. Найчастіше по жіночій лінії відзначалися ГПЕ та міома матки, рідше реєструвалася спадкова обтяженість за ендометріозом, ДПЯ, генітальним раком.

Серед жінок з АГЕ шкідливі звички мали 53 ((34,87±3,87) %) особи. Малорухливий спосіб життя виявлено у 61 ((40,13±3,98) %) жінки. Середня кількість абортів у пацієток з АГЕ – 1,98±0,22, середня кількість народжених дітей – 2,08±0,18 при паритеті (2,78±0,21) року.

Репродуктивний анамнез пацієток з АГЕ підтвердив наявність гінекологічних захворювань: патологію шийки матки – у 44 ((28,95±3,68) %), міому матки – у 20 ((13,16±2,74) %), ДПЯ – у 12 ((7,89±2,19) %), запальних захворювань органів малого таза – у 35 ((23,03±3,41) %), патологію молочних залоз – у 98 ((64,47±3,88) %) пацієток. Первинна неплідність відзначалася у 11 ((7,23±2,10) %) жінок, вторинна – у 30 ((19,74±3,23) %). Таким чином, за структурою супровідної патології хворі з ГПЕ та АГЕ були подібними ($p>0,05$).

Обстеження даних пацієток за допомогою УЗД та МРТ показує, що наявність ДС для МРТ становила 75,00 %, діагностичної чутливості (ДЧ) – 90,48 %, що відповідає точності 88,00 %. Для порівняння: ДС для УЗД – 72,41 %, ДЧ – 79,23 %, що відповідає точності 76,50 %. Для УЗД ПЦПР – 81,10 %, для МРТ – 95,00 %; ПЦНР для УЗД 70,00 %, а для МРТ – 60 %. Наведені й проаналізовані результати підтверджують, що МРТ має більш виражені діагностичні можливості, в різних складних діагностичних ситуаціях для уточнення діагнозу слід використовувати саме цей метод діагностики, особливо в перименопаузальному та постменопаузальному періодах, коли дані УЗД дають певні розбіжності.

Подальший науковий пошук був спрямований на оцінку імуногістохімічних маркерів для прояву активності процесів апоптозу та проліферації в ендометріальній тканині, можливості виникнення та спрямування корективних порушень.

Встановлено досить суттєву різницю між показниками протеїну p53, рівень якого був більш значним в епітеліальних клітинах і менш вираженим у клітинах строми за наявності процесів ГПЕ та АГЕ.

Для групи контролю аналіз представлених результатів у групах I, IV та VII виявив таке: наявність даного білка або взагалі не визначалася, або вміст його

був досить незначним, що становило: у I групі 2,04 % із середньостатистичним показником $N=2,00\pm 0,02$ в епітеліальних клітинах і не було виявлено в стромі; в IV групі – 2,33 % і $N=2,00\pm 0,03$ в епітелії та аналогічний показник у стромі; в групі VII наявність даного протеїну не встановлено. Аналізи свідчать про апоптозні процеси в ендометріальній тканині, при досить низьких концентраціях показників апоптозу в фізіологічному ендометрії, що можна пояснити особливістю проведення хірургічного втручання – в певні фази менструального циклу, коли існують запрограмовані процеси загибелі клітин ендометрія.

Проте при посиленні проліферативних процесів у ендометріальній тканині були виявлені зміни, що характеризувались ослабленням апоптичних процесів при АГЕ (в II, V та VIII групах): у II групі – 35,42 % при $N=50,00\pm 2,55$ в епітелії, в стромі – 20,83 % при $N=21,00\pm 2,22$; у V групі – 47,46 % при $N=63,00\pm 3,66$ в епітеліальних клітинах, в стромі – 18,07 % при $N=23,00\pm 2,24$; у VIII групі – 52,17 % при $N=65,00\pm 4,42$ в епітелії та 28,26 % при $N=40,00\pm 3,82$ в стромі. Підвищення рівня апоптозного протеїну призводить до зміни процесів запрограмованої загибелі клітин, проте подальший аналіз представлених результатів дещо змінив наше уявлення щодо складного процесу в організмі людини.

У групі порівняння (групи III, VI та IX) подальший аналіз результатів розвитку ГПЕ характеризувався такими показниками: у III групі – 7,01 % при $N=7,00\pm 0,05$ у залозах та 1,75 % при $N=2,00\pm 0,02$, в стромі; у VI групі – 9,68 % при $N=10,00\pm 1,00$ у залозах і 1,61 % при $N=2,00\pm 0,02$ в стромі, з аналогічною відповідністю показникам у постменопаузальному періоді, що відповідно становило у IX групі – 9,26 % при $N=9,00\pm 0,08$ у залозах і 1,85 % при $N=2,00\pm 0,01$ в стромі.

Відомо, що білок p53 як продукт немутованого гена TP53 зберігається в тканинах не більше 20 хв, а в подальшому швидко деградує і в клітинах тканин вкрай складно визначається. Через це визначення його за допомогою традиційних ІГХ методів практично неможливе. Водночас мутації гена p53 приводять до появи довго живучого, але функціонально неактивного протеїну p53 з періодом напіврозпаду до 24 год. Виявлення його експресії свідчить про появу здатності клітини ухилятися від апоптозу, тому визначені нами зміни показують здатність клітини змінювати свою запрограмовану загибель. Експресію p53 ілюструє рис. 3.

Подальший аналіз був спрямований на визначення антиапоптозного протеїну bcl-2, що в перспективі могло сприяти виявленню апоптозних процесів у ендометріальних клітинах. У групі контролю (групи I, IV, VII) у пацієток I групи в проліферативному ендометрії виявлено його помірне забарвлення (++) у 4 (8,16 %) випадках, слабке (+) – у 1 (2,04 %), таким чином,

H-score для bcl-2 становив $18,00 \pm 0,92$, у стромі був лише 1 (2,04 %) випадок слабкої експресії bcl-2. У пацієток IV групи активність bcl-2 в епітелії виявилася дещо вищою – (++) у 4 (9,30 %), (+) – у 2 (4,65 %) жінок, що відповідає $H=23,0 \pm 1,12$. У пацієток постменопаузального віку з фізіологічною інволюцією ендометрія (VII група) експресія bcl-2 була виявлена на рівні слабкопозитивної реакції (+) у 6 (14,63 %), що відповідає $H=15,00 \pm 0,85$.

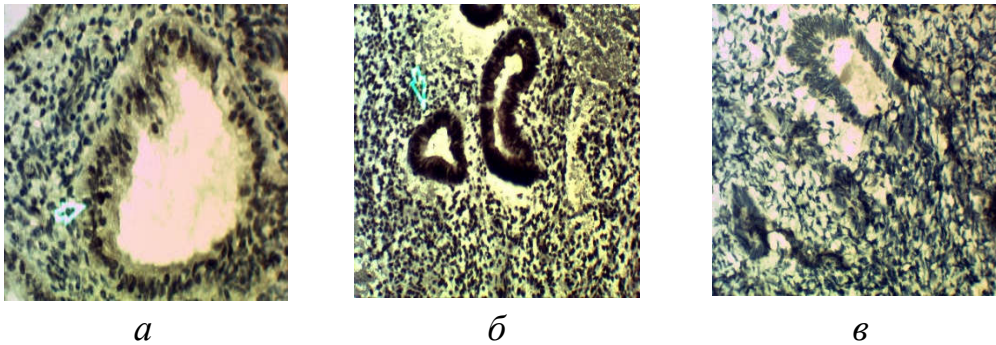


Рис. 3 Експресія p53: *а* – атипова гіперплазія ендометрія, експресія p53 (++) у 3 % клітин. $\times 40$ (перименопаузальний період); *б* – гіперплазія ендометрія, експресія p53 (+++) у 20 % клітин. $\times 40$ (постменопаузальний період); *в* – гіперплазія ендометрія, експресія p53 (+++) у 15 % клітин. $\times 40$ (пізній репродуктивний період)

При аналізі даних у пацієток з ГПЕ – група порівняння (групи III, VI, IX) – активність білка bcl-2 була порівнянною з групою контролю і демонструвала тенденцію до зниження з віком. Так, якщо у пацієток III групи слабкопозитивна реакція відзначалася у 5 (10,42 %), то у пацієток VI групи слабкопозитивна – у 3 (5,17 %) випадках, а помірна позитивна (++) – у 2 (3,45 %), тобто $H=11,00 \pm 1,11$. У пацієток з ГПЕ постменопаузального віку (IX група) помірна позитивна реакція відзначалася в 10 (18,52 %) випадках, ще у 4 (7,41 %) – слабкопозитивна, що відповідає $H=22,00 \pm 1,92$.

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

Таким чином, отримані результати дають можливість припустити, що експресія протеїну bcl-2 у тканині ендометрія змінюється як залежно від фази менструального циклу, так і від ступеня прогресування патологічного процесу. Зміни в експресії білка починають простежуватися вже при ГПЕ та менш виражені за наявності ознак атипії з прогресуванням збільшення інтенсивності забарвлення. Це дозволяє припустити наявність порушень механізмів апоптозу вже при атиповій гіперплазії ендометрія, що спричинює прогресування патологічного процесу, особливо починаючи з перименопаузального періоду, з можливим зростанням у постменопаузальному віці. Експресію bcl-2 ілюструє рис. 4.

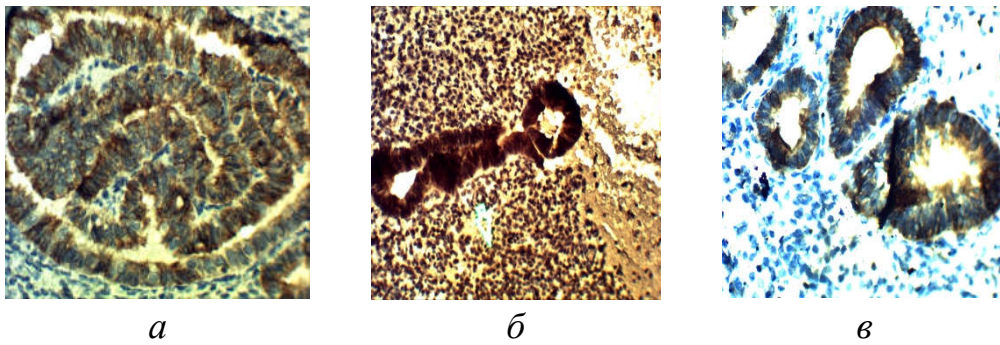


Рис. 4 Експресія bcl-2: *а* – атипова гіперплазія ендометрія, експресія bcl-2 (+++). $\times 40$ (перименопаузальний період); *б* – гіперплазія ендометрія, експресія bcl-2 (++) . $\times 40$ (перименопаузальний період); *в* – гіперплазія ендометрія, експресія bcl-2 (++) . $\times 40$ (постменопаузальний період)

Для встановлення активності процесів проліферації й апоптозу, що робить спрямований внесок у розвиток патологічної проблеми або її регрес, подальше вивчення включало імуногістохімічне розподілення маркера проліферації Ki-67, який є одним із найбільш чутливих маркерів клітинного поділу. Представлені результати свідчать про особливі порушення в епітеліальних клітинах, при відповідних змінах у стромальних, але визначених в меншому ступені, що було виявлено в групі контролю (I, IV та VII групи): у I групі – 6,12 % при $N=6,00\pm 0,06$ в епітеліальних клітинах та 2,04 % при $N=2,00\pm 0,02$ в стромі; у IV групі показники становили 6,98 % при $N=7,00\pm 0,06$ в епітеліальних клітинах і 2,33 % при $N=2,00\pm 0,03$ в стромі; у VII групі – 4,88 % при $N=5,00\pm 0,06$ в епітеліальних клітинах та 2,44 % при $N=2,00\pm 0,01$ в стромі відповідно.

Гіперпластичні процеси в ендометрії сприяли розвитку та прогресуванню патологічних змін: у II групі 45,83 % при $N=46,00\pm 4,22$ в епітеліальних клітинах та 6,25 % при $N=6,00\pm 0,07$ в стромальних клітинах; у перименопаузальному періоді (V група) відповідно показники зростають і становлять 46,55 % при $N=81,00\pm 8,24$, а в клітинах стромі – 8,62 % при $N=9,00\pm 0,08$.

Існує чітка тенденція до зростання проліферативних маркерів навіть у постменопаузальному періоді, очевидно, за рахунок збереження даних параметрів, які й в атрофічному періоді можуть сприяти поділу клітин, але при фізіологічних станах знаходяться в стані спокою. Дані маркери відповідно становили у VII групі 50,51 % при $N=93,00\pm 8,68$ в епітеліальних клітинах і 26,09 % при $N=26,00\pm 2,33$ в стромальних клітинах.

Для ГПЕ характерні більш низькі показники маркера Ki-67, що дорівнювало: у III групі – 3,51 % при $N=5,00\pm 0,05$ в епітелії й відповідно 1,75 %

при $N=2,00\pm 0,02$ в стромальних клітинах із подальшим зростанням в VI групі – до 12,90 % при $N=13,00\pm 0,85$ в епітеліальних клітинах і до 4,84 % при $N=5,00\pm 0,04$ в стромальних клітинах.

Експресію Ki-67 ілюструє рис. 5.

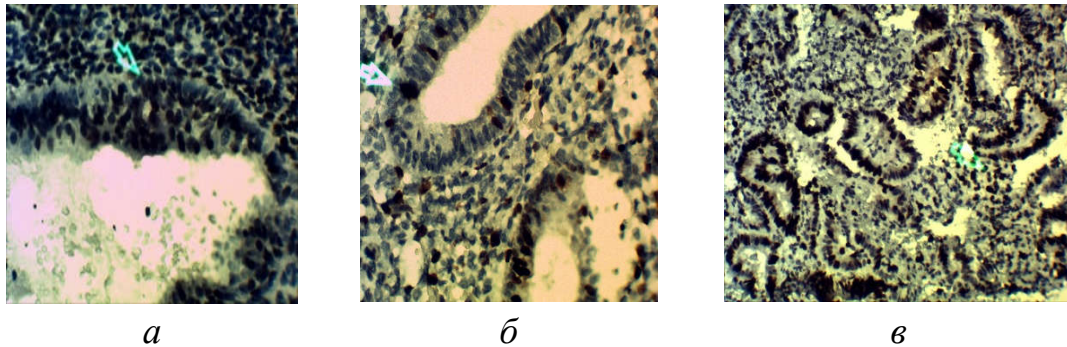


Рис. 5 Експресія Ki-67: *а* – атипова гіперплазія. $\times 40$ (перименопаузальний період); *б* – гіперплазія ендометрія. $\times 40$ (постменопаузальний період); *в* – гіперплазія ендометрія. $\times 10$ (перименопаузальний період)

Білок Ki-67 є клітинним маркером для проліферації, він широко використовується в онкології як чутливий індикатор посиленого поділу клітин. Під час інтерфази антиген Ki-67 може бути виявлений виключно в ядрі клітини, тимчасом як при мітозі більша частина білка переміщується на поверхню хромосом. Білок Ki-67 присутній протягом усіх активних фаз клітинного циклу (G1, S, G2 та мітоз), але відсутній у клітинах, що знаходяться у стадії спокою (G0). Клітинний вміст білка Ki-67 помітно зростає під час прогресування клітин через S фазу клітинного циклу.

На нашу думку, зростання експресії Ki-67 у жінок з АГЕ має адаптивний саногенетичний характер. При цьому показники p53 та Ki-67 демонструють кореляційну залежність середньої сили ($r=0,48$). Як маркер апоптозу паралельно з p53 та Ki-67 досить активно вивчається протеїн bcl-2, який є одним з основних маркерів зниження активності апоптозу. У більшості опублікованих досліджень експресія цього білка зростає при ГПЕ та АГЕ, втім, це зниження має нелінійний характер.

Аналіз подальших результатів даної роботи був спрямований на визначення рецепторів стероїдних гормонів в ендометріальній тканині при нормальному ендометрії, ГПЕ та АГЕ. Найвищий рівень експресії ER визначався при атиповій гіперплазії ендометрія – від $263,05\pm 9,34$ до $270,29\pm 14,14$ в епітелії та від $210,47\pm 6,34$ до $213,10\pm 7,35$ у стромі. У цілому, більш виражена експресія ER спостерігалася в епітеліальних клітинах, у стромі показник експресії був значно меншим.

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

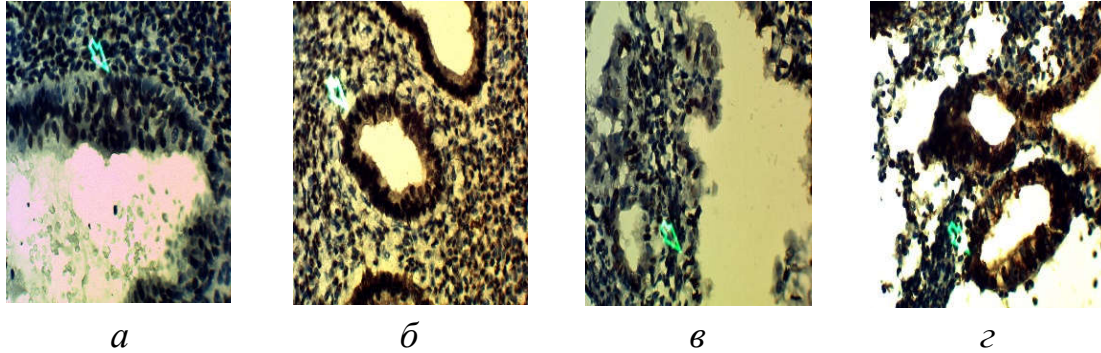


Рис. 6 Експресія стероїдних гормонів: *а* – атипова гіперплазія, ER+++ , N=240. $\times 40$ (перименопаузальний період); *б* – атипова гіперплазія, PR+++ , N=230. $\times 40$ (перименопаузальний період); *в* – аномальна маткова кровотеча, ER++ , N=260. $\times 40$ (постменопаузальний період); *г* – аномальна маткова кровотеча, PR++ , N=250. $\times 40$ (постменопаузальний період)

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

Експресія ER є одним з основних факторів, що впливають на активність апоптозу в ендометрії. Наші спостереження показали, що при гіперпластичних процесах, особливо з тенденцією при атипових її формах, в ендометріальних клітинах спостерігається поява білка p53. Даний процес імуногістохімічно проявляється слабким забарвленням протеїну bcl-2, що підтверджує початкові порушення процесів запрограмованої клітинної загибелі.

Подальші дослідження були спрямовані на вивчення молекулярно-генетичних маркерів ендометріального стану. Інтерес становили результати дослідження в групах з гіпоксією, які ми вивчали за тканинним показником Hif-1 α . Встановлено, що в контрольній групі у пацієток пізнього репродуктивного віку (I група) експресія показника відповідала $(1,27 \pm 0,06)$ у. о. а., а в осіб перименопаузального віку (група IV) – $(1,25 \pm 0,05)$ у. о. а., у більш старших жінок, що знаходилися у постменопаузальному періоді (VII група), вона значно ($p < 0,01$) знижувалася – до $(1,00 \pm 0,03)$ у. о. а. Середні статистичні показники в

пацієнок з ГПЕ та АГЕ свідчать про збільшення даного маркера за наявності патологічного процесу. Відповідно показники становили при ГПЕ до $(1,33 \pm 0,06)$ у. о. а. в пізньому репродуктивному віці (група III), із деяким зростанням до $(1,27 \pm 0,05)$ та $(1,43 \pm 0,06)$ у. о. а. при $p < 0,05$ (групи VI і IX відповідно). При виявленні АГЕ, за нашими результатами, відмічено більш суттєвий розвиток гіпоксичного стану, що відповідно становило $(1,89 \pm 0,09)$; $(2,09 \pm 0,07)$ та $(2,12 \pm 0,07)$ у. о. а., у постменопаузальному періоді показники значуще вищі ($p < 0,05$).

Наведені результати доводять, що у жінок з ГПЕ показники експресії Hif-1 α зростали на $(43,00 \pm 7,15)$ % більше, ніж у контролі ($p < 0,001$). Результати при АГЕ свідчать про наявність більш вираженої тенденції до зростання експресії Hif-1 α . При аналізі результатів встановлено, що показники майже удвічі більші, ніж у контрольних групах. Розглядаючи взагалі процеси оксигенації ендометріальної тканини, ми виявили рівні експресії Hif-1 α від 0 до 3,5 у. о. а., з мінімальними значеннями у жінок постменопаузального віку з фізіологічними інволютивними змінами ендометрія (група VII), а максимальними – у пацієнок з АГЕ в перименопаузальному та постменопаузальному періодах (групи V, VIII). Аналіз результатів підтверджує наявність у всіх випадках розподілу значень експресії Hif-1 α у різних групах, які відрізнялися від експресії при фізіологічному ендометрії. Це підтверджує вплив як вікового фактора, так і функціонального стану ендометрія на гіпоксичні прояви організму та тканини в окремому випадку.

Із представлених даних випливає, що експресія Hif-1 α корелює з ІМТ ($r = 0,73$), загальним холестеринном ($r = 0,65$), тригліцеридами ($r = 0,69$), індексом інсулінорезистентності НОМА-IR ($r = 0,71$), кількістю абортів в анамнезі ($r = 0,58$) та рівнем глюкози ($r = 0,55$). Дані показники є більш значущими для пацієнок з АГЕ, ніж для жінок з фізіологічним станом ендометрія або з ГПЕ. Наведені результати є частково керованими, чому можна запобігти, використовуючи певні механізми впливу на рівень та стиль життя, моніторинг стану життєдіяльності.

Вивчення показника Hif-1 α в подальшому показало результати, які підтверджують, що в більшості випадків існує залежність: при зростанні Hif-1 α відповідно зростає показник VEGF як ангіогенний фактор, який за рахунок збільшення кровопостачання дає змогу підвищенню живлення тканини. Так, у жінок контрольної групи пізнього репродуктивного віку (I група) ці показники практично не корелювали ($r = 0,21$; $p > 0,05$). Так само не було значущої кореляції між зазначеними показниками у практично здорових жінок перименопаузального віку (IV група) ($r = 0,25$; $p > 0,05$). У більш старших жінок з фізіологічними змінами ендометрія (група VIII) без ознак гіперплазії сила зв'язку була ще меншою ($r = 0,16$; $p > 0,05$).

При фізіологічних процесах експресії Hif-1 α та VEGF є незалежними, що, втім, не виключає спільних компенсаторних патогенетичних вузлів при розвитку патології. У пацієток з АГЕ пізнього репродуктивного віку зареєстровано слабкий зворотний зв'язок між показниками експресії Hif-1 α та VEGF ($r=-0,11$; $p>0,05$), аналогічно у жінок з АГЕ в перименопаузальному періоді ($r=-0,18$; $p>0,05$). Натомість у пацієток з АГЕ постменопаузального віку відзначався кореляційний зв'язок середньої сили ($r=0,39$; $p<0,05$). Проте детальний аналіз взаємозв'язку експресії Hif-1 α та VEGF підтверджує періоди зниження VEGF в деяких випадках на тлі гіпоксії, що потребує більш детального обстеження та корекції. Дані зміни можуть бути на певних етапах пусковими для негативної реакції клітин ендометріальної тканини.

Представлені результати свідчать, що в контрольних групах показники VEGF з віком зменшувались до проявів атрофічного стану ендометрія і відповідали показникам VEGF в пізньому репродуктивному періоді – до ($3,20\pm 0,08$) у. о. а., в перименопаузальному – ($3,04\pm 0,09$) у. о. а., в постменопаузальному періоді – ($2,08\pm 0,03$) у. о. а., що свідчить про закономірність фізіологічних процесів у організмі. При ГПЕ наявність зростання проліферації на тлі змінених процесів апоптозу і виникнення гіпоксичного стану виявляє себе таким чином: рівень VEGF в пізньому репродуктивному періоді ($3,29\pm 0,10$) у. о. а., ($3,43\pm 0,09$) у. о. а. – в перименопаузальному і ($2,93\pm 0,09$) у. о. а. – в постменопаузальному періоді. Представлені результати свідчать про наявність механізмів, які сприяють порушенню та виникненню змін на тканинному та клітинному рівнях, що значно простежується в перименопаузальному періоді. У пацієток з АГЕ в репродуктивному періоді показник становив в середньому ($3,40\pm 0,10$) у. о. а., перименопаузальному – ($3,51\pm 0,10$) у.о.а., постменопаузальному – ($3,14\pm 0,15$) у. о. а. ($p<0,05$), що свідчить про основний розвиток патологічного стану ендометрія в перименопаузальному періоді, з якого суттєвою мірою розвиваються ГПЕ, АГП та можливий початок прояву онкогенезу.

Зростання експресії Hif-1 α сприяє адаптації клітин ендометрія в гіпоксичних умовах за рахунок збільшення проліферативної активності клітин, неоваскуляризації, активації механізмів, які пригнічують апоптозні процеси. Поряд з даними показниками заслуговує на увагу дослідження інсуліноподібного фактора росту IGF-1, особливо порівняно з маркером Hif-1 α та в співвідношенні з НОМА-IR.

Аналіз представлених даних підтвердив певні взаємозв'язки маркерів у I, IV та VII групах (контрольна група). Дані параметри були дещо зменшені з віком в ендометріальній тканині, що для IGF-1 становило за віковими категоріями: ($1,70\pm 0,11$); ($0,43\pm 0,04$); ($0,51\pm 0,05$) у. о. а. відповідно, що, за аналогією з індексом інсулінорезистентності (НОМА-IR), відповідав таким

параметрам: $1,99 \pm 0,11$; $2,46 \pm 0,28$; $2,50 \pm 0,29$. Hif-1 α підтверджує наявність гіпоксичного стану на тлі порушень інсулінорезистентності: $(1,27 \pm 0,06)$; $(1,25 \pm 0,05)$; $(1,00 \pm 0,07)$ у. о. а. Подальше вивчення даних маркерів в ендометріальній тканині показує наявність зростання порушень при підвищенні індексу інсулінорезистентності, що відповідно для АГЕ становило: $(2,24 \pm 0,11)$; $(2,59 \pm 0,19)$; $(2,86 \pm 0,22)$ у. о. а., а при ГПЕ: $(2,13 \pm 0,10)$; $(2,34 \pm 0,24)$; $(2,55 \pm 0,17)$ у.о.а. відповідно. Наявність таких маркерів підтверджує прояви метаболічних змін. В ендометріальній тканині були отримані такі показники для IGF-1 при АГЕ: $(0,94 \pm 0,09)$; $(1,14 \pm 0,18)$; $(0,46 \pm 0,05)$ у. о. а., а для ГПЕ: $(0,92 \pm 0,08)$; $(0,34 \pm 0,03)$; $(0,34 \pm 0,03)$ у. о. а. Показники насиченості ендометрія киснем свідчать про наявні зміни при АГЕ: $(1,89 \pm 0,09)$; $(2,09 \pm 0,07)$; $(2,12 \pm 0,07)$ у. о. а.; при ГПЕ: $(1,33 \pm 0,06)$; $(1,37 \pm 0,05)$; $(1,43 \pm 0,06)$ у. о. а. відповідно.

Однак при вивченні IGF-1 демонструє зворотну динаміку і зменшується з віком ($r = -0,63$) при фізіологічних процесах. Така закономірність не стосується групи пацієток з АГЕ, в яких показник з віком має тенденцію до зростання ($r = 0,58$; $p < 0,05$). Вказана аналогія може свідчити про наявність процесів, спрямованих на розвиток рецидивування, та можливий ризик онкологічних перетворень.

Гіпоксичний стан ендометріальної тканини, оцінений за експресією Hif-1 α та її співвідношенням з маркерами VEGF, IGF-1, може мати певне перспективне значення. Оскільки при розвитку патологічних станів, що утворюються на певному етапі існування ендометріальної тканини, виникає гіпоксичний стан, то компенсація відбувається за рахунок посилення ангіогенезу та покращання трофіки тканини. При певних станах в результаті порушення тканинних процесів, можливо метаболічних, зміни в ангіогенезі знижуються при підвищенні гіпоксії, що може провокувати атипові порушення.

Аналіз подальшого дослідження був спрямований на виявлення зв'язку між експресією активності теломери та довжиною теломери. Представлені результати свідчать, що дані показники є вік-залежними, проте процеси при ГПЕ та АГЕ вказують на зміни в маркерах клітинного старіння та наявність проліферативної активності в ендометріальній тканині.

В результаті аналізу представлених нами даних було виявлено таке: в контрольних групах у пізньому репродуктивному періоді активність теломери становила $(1,39 \pm 0,08)$ о. а. (ДІ 95 %; $0,98 - 1,81$); в період перименопаузи середньостатистичні дані відповідали $(1,22 \pm 0,06)$ о. а. (ДІ 95 %; $0,89 - 1,56$); в постменопаузальному віці – $(1,13 \pm 0,04)$ о. а. (ДІ 95 %; $0,56 - 1,69$), що підтверджує в представлених групах вік-залежні зміни серед загальних середніх показників у тканині ендометрія.

Подальші процеси в тканині ендометрія характеризуються такими середніми показниками експресії теломери: при АГЕ в пізньому

репродуктивному періоді дані відповідали ($1,44 \pm 0,07$) о. а. (ДІ 95 %; 1,04–1,85); перименопаузальний вік – ($1,35 \pm 0,07$) о. а. (ДІ 95 %; 0,96–1,80); з тенденцією до підвищення в постменопаузальному періоді – ($1,40 \pm 0,06$) о. а. (ДІ 95 %; 0,56–1,69). Дещо менші середні показники експресії теломерази були одержані при ГПЕ, що становило ($1,47 \pm 0,05$) о. а. (ДІ 95 %; 1,05–1,90); ($1,31 \pm 0,04$) о. а. (ДІ 95 %; 1,02–1,61) і ($1,28 \pm 0,05$) о. а. (ДІ 95 %; 0,77–1,88) відповідно.

Наведені результати показують наявність тканинної активності в досліджуваних проліферативних процесах, яка, при загальному її зниженні в організмі, активується на рівні теломерази, що свідчить про порушення, особливо на клітинному рівні, та потенціює при застосуванні фармацевтичних засобів на рівні впливу на експресію теломерази. Вищевказане дозволяє розглядати визначення активності теломерази як перспективний високоінформативний діагностичний критерій при проліферативних процесах ендометрія. Співвідношення та відповідні показники відносної довжини теломер дають нам подальші підстави до розуміння складних молекулярних і клітинних механізмів розвитку змін на клітинному рівні. Представлені результати доводять деяку залежність і здатність клітин вступати в тканинні процеси та змінювати свій класичний механізм, який з віком у тканинах ендометрія спрямований на атрофію, а в подальшому – зниження процесів гормонального й іншого впливу на організм.

Кореляційний зв'язок між активністю теломерази та довжиною теломери ілюструє рис. 7.

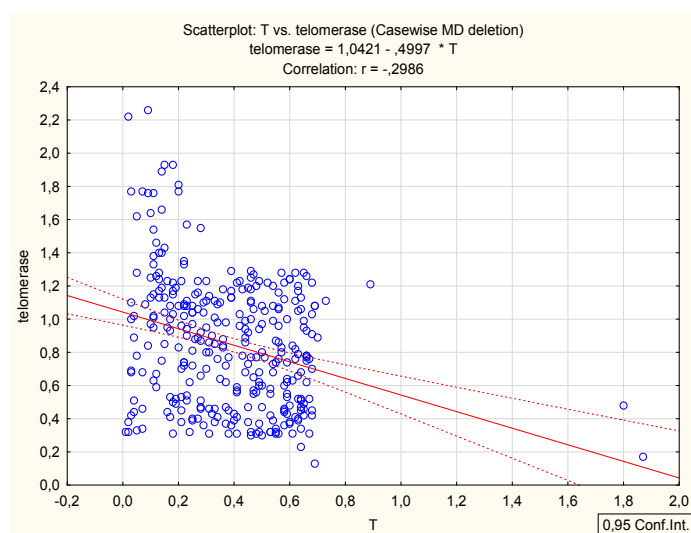


Рис. 7 Кореляційний зв'язок між активністю теломерази та довжиною теломери

Аналіз зв'язку між ступенем активності теломерази та довжиною теломери підтверджує суттєве значення теломерази як першого вік-залежного та компенсаторного механізму при впливі на зміни в ендометріальній клітині.

У контрольній групі (I, IV та VII групи) були виявлені показники відносної довжини теломер, що відповідало таким даним: I група – $0,83 \pm 0,05$ (ДІ 95 %; 0,61–1,02); IV група – $0,77 \pm 0,00$ (ДІ 95 %; 0,54–1,01) і в постменопаузальному періоді (VII група) – $0,58 \pm 0,04$ (ДІ 95 %; 0,37–0,79).

Це свідчить про наявність атрофічних процесів у ендометріальній тканині, проте зміни, що виникають при проліферативних, а особливо при атипових змінах, підтверджують наявність в ендометріальній тканині потужних факторів, які запускають процеси в напрямку проліферації, що суттєво проявляється в перименопаузі й активується в постменопаузальному періоді. Це було представлено нами при ретроспективному аналізі.

Результати дослідження відносної довжини теломер при АГЕ свідчать про деяке зростання даного показника, що становило в групі АГЕ (II, V, VIII група) $0,80 \pm 0,06$ (ДІ 95 %; 0,58–1,01), а в пізньому репродуктивному періоді (II група) вкрай рідко закінчувалося при АГЕ переходом до тяжких станів. У перименопаузальному періоді (V група) – $1,69 \pm 0,05$ (ДІ 95 %; 0,52–1,05), дані розміри теломер є стійко компенсаторними за певний проміжок часу. В постменопаузальному періоді (VIII група) виникають порівняно з контрольною групою досить стійкі підйоми, які мали рівні до $0,62 \pm 0,05$ (ДІ 95 %; 0,41–0,84).

У пацієток з ГПЕ (у групах III, VI та IX) були виявлені розміри теломер у відповідних значеннях: $0,82 \pm 0,04$ (ДІ 95 %; 0,60–1,03) – III група; $0,71 \pm 0,06$ (ДІ 95 %; 0,51–0,92) – VI група; в постменопаузальному періоді (IX група) – $0,65 \pm 0,07$ (ДІ 95 %; 0,45–0,84).

Для дослідження становили інтерес результати взаємозв'язку між показниками відносної довжини теломер, активності теломерази з Hif-1 α , який був досить слабким і відповідав $r = -0,29$ (для теломер) та $r = 0,37$ (для теломерази).

Для перспективи дослідження були цікаві результати, які характеризують рецидивні та онкологічні зміни: саме механізми запобігання укороченню теломер забезпечують іморталізацію клітинного пулу, отже, збільшення відносної довжини теломер може свідчити про небезпечні фактори і маркери несприятливого прогнозу, що в більшості випадків характеризується сучасними тенденціями до переходу в аденокарциному, особливо при АГЕ, але дані в джерелах літератури досить розбіжні.

Діагностичну цінність при визначенні активності теломерази та відносної довжини теломер становили відповідно для експресії теломерази ДЧ – 0,67, ДС – 0,67; для довжини теломер ДЧ – 0,59, ДС – 0,62, з критерієм Юдена 0,34 в першому випадку і 0,21 – у другому. Це підтверджує для прогнозу та з'ясування терапевтичної тактики визначення активності теломерази як перспективного та високоінформативного фактора, який першим спрацьовує і реагує на патологічні проліферативні прояви в ендометріальній тканині.

Подальші результати свідчили про кореляційні взаємовідношення з метаболічними та віковими показниками, які при попередніх аналізах для нас були суттєвими у визначенні перспективи перебігу патологічних змін у тканині. Значущі зміни були встановлені лише з віком, що становило $r=-0,32$, але більш детальний аналіз встановив певні зміни і з атипією клітин, епітеліальною рецепцією тканини АГЕ: ($r=-0,09$) та строми ($r=-0,06$). При аналізі даних активності теломерази в клітинах гіперпластичного ендометрія науковий інтерес становлять і результати констатації реактивації теломерази при АГЕ: ($1,40\pm 0,06$) о. а. – для постменопаузального періоду; ($1,35\pm 0,07$) о. а. – для перименопаузального періоду. Порівняно зі значеннями, виявленими для цього віку в інших клінічних групах, відмінності є значущими ($p<0,05$), що спонукає на більш детальні дослідження даного маркера в розвитку проліферативних станів ендометрія.

Аналіз даних експресії активності теломерази в групах обстеження свідчить, що у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з контролем експресія активності теломерази підвищена, проте встановлені підвищені параметри у пацієток з АГЕ. Найвищим даний маркер був у пацієток з АГЕ в постменопаузальному віці, що може свідчити про наявність факторів впливу на ендометріальні клітини. Незважаючи на ендогенні естрогени, існує категорія пацієток, розвиток патологічних процесів у яких призводить до початкових процесів або наявності PE, що було підтверджено при ретроспективному аналізі.

Для перспективи визначення тактики ведення пацієток із ГПЕ та АГЕ існує тактика гістеректомії, особливо при наявних атипичних формах гіперпластичного процесу. Проте основним фактором, що впливає на дані тенденції, є висновок патологоанатома. Чимало науковців проводять дослідження з вивчення і встановлення маркерів подальшої тактики перебігу патологічного процесу й можливих механізмів малігнізації. При застосуванні сучасних наукових досягнень виявити пускові механізми, що керують даним процесом, не вдається. Хоча існують певні маркери, але в більшості випадків і дотепер застосовується медична тактика: «не рак, але потрібно видалити».

В сучасній медицині «золотим стандартом» у перспективі оцінки якості життя жінок в післяопераційному періоді після гістер-, оваріоектомій добре себе зарекомендували неспецифічний опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status) і аналіз деяких метаболічних показників.

Аналіз представлених нами даних базувався на обстеженні 71 пацієтки з хірургічною менопаузою, які були розділені на певні групи: I група – пацієтки віком від 35 до 55 років (середній вік – $(46,06\pm 1,13)$ року), операційні втручання були проведені з приводу наявності резистентних до терапії ГПП та лейоміом матки. Післяопераційний період становив від 3 до 10 років. Контрольна група

(II група) – 51 жінка перименопаузального віку, від 41 до 53 років (середній вік – $(47,45 \pm 0,97)$ року). В подальшому всі вони були розподілені на підгрупи: підгрупу А утворили жінки віком до 47 років, підгрупу В – жінки віком після 47 років, згідно з віком настання менопаузи в Одеському регіоні, що в середньому становило: I_A – $(40,07 \pm 0,88)$ року, I_B – $(51,35 \pm 0,56)$ року; II_A – $(42,23 \pm 0,96)$ року, II_B – $(51,22 \pm 0,63)$ року.

Показники ліпідограми у жінок після гістеректомії в підгрупі А наближались до результатів у пацієток старшої вікової категорії. Нами було виявлено підвищення загального холестерину до $(5,27 \pm 0,17)$ ммоль/л проти $(4,53 \pm 0,13)$ ммоль/л у жінок аналогічної вікової категорії, але без гістеректомії в анамнезі ($p_{I_A-p_{II_A}} < 0,05$). Не встановлено достовірної різниці між даними показниками у жінок I_A підгрупи та II_B підгрупи, що відповідно становило $(5,27 \pm 0,17)$ проти $(6,99 \pm 0,12)$ ммоль/л ($p_{I_A-p_{II_B}} > 0,05$).

Характерним було підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності до $(2,73 \pm 0,03)$ та $(4,93 \pm 0,07)$ ммоль/л відповідно в підгрупі I_A , що достовірно відрізнялось від аналогічних показників у підгрупі II_A – $(1,05 \pm 0,02)$; $(2,56 \pm 0,09)$ ммоль/л ($p_{I_A-p_{II_A}} < 0,05$). Водночас нами не було виявлено достовірної різниці між даними показниками у жінок в підгрупі I_A та підгрупах I_B та II_B , що становило: тригліцериди – $(2,73 \pm 0,03)$ проти $(2,85 \pm 0,24)$ та $(2,69 \pm 0,15)$ ммоль/л ($p_{I_A-p_{I_B}} > 0,05$; $p_{I_A-p_{II_B}} > 0,05$); ліпопротеїди низької щільності – $(4,93 \pm 0,07)$ проти $(4,14 \pm 0,05)$ та $(4,89 \pm 0,14)$ ммоль/л відповідно ($p_{I_A-p_{I_B}} > 0,05$; $p_{I_A-p_{II_B}} > 0,05$). Було відмічено достовірне зниження ліпопротеїдів високої щільності до $(1,02 \pm 0,13)$ ммоль/л у жінок підгрупи I_A проти аналогічних показників у жінок без оперативного втручання – $(0,83 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p_{I_A-p_{II_A}} < 0,05$), не відмічалось достовірної різниці між показниками в I_A підгрупі та показниками I_B та II_B підгруп.

Виявлено також тенденцію ІМТ до збільшення, особливо у жінок після оперативних втручань, за рахунок позагонадного утворення естрогенів, що в подальшому може сприяти розвитку кардіометаболічних змін з віком.

У подальшій оцінці були застосовані принципи психосоціальних та біомедичних аспектів якості життя (ЯЖ) пацієток. У теоретичній і медичній практиці метою оцінки ЯЖ пацієнтів є: а) оцінка психосоціального функціонування у пацієток із соматичними порушеннями, визначення конкретних проблем і потреб жінок на різних етапах патологічного процесу; б) порівняння впливу різних схем лікування на самопочуття і задоволеність лікуванням.

При подальшому контрольному обстеженні до групи С були зараховані пацієтки, в яких за попередніми прогнозами перед проведенням оперативного втручання вік настання менопаузи становив від 3 до 5 років ($n=21$); D група – від 5 до 10 років ($n=26$); E група – більше 10 років ($n=23$); до жінок групи

контролю IV увійшли пацієнтки перименопаузального віку (n=51). Аналіз представлених результатів свідчить, що в усіх пацієнток з хірургічною менопаузою було відмічено зниження показників ЯЖ: у С групі – (68,05±2,90) у. о., у D групі – (79,65±2,53), в E групі – (64,69±3,31) і в групі контролю – (87,59±2,51) у. о. Розподіл за показниками був представлений у С групі: GH – 54,08±1,03; VT – 63,75±1,54; RE – 64,28±1,04; MH – 68,11±0,87; в E групі: PF – 62,32±1,24; GH – 50,94±1,93; VT – 60,34±1,89; RE – 60,65±0,82; MH – 59,27±1,23. Подальший аналіз результатів виявив у жінок після операції наявність знижених показників за психічним компонентом (VT – 78,85±0,93; SF – 75,73±1,04; RE – 64,35±1,09).

Отримані результати проведеної роботи свідчать, що ЯЖ у жінок з хірургічною менопаузою значно знижена, це підтверджують дані метаболічних показників, індексу маси тіла. Аналіз опитувальника MOS SF-36 показує зниження певною мірою фізичних і психічних компонентів здоров'я, що дозволяє провести аналіз й оцінити суб'єктивність задоволення жінкою свого фізичного та психічного стану і в певних умовах надати їй консультативну або терапевтичну допомогу.

Проведений аналіз роботи спрямував наші розробки в напрямку формування прогностичної моделі перебігу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок різних вікових категорій, оскільки жодна з існуючих сьогодні прогностичних моделей не відповідає всім позиціям щодо профілактики та прогнозу розвитку захворювання.

Аналіз клініко-анамнестичних даних обстежених пацієнток підтвердив, що у контингенті жінок з ГПЕ і АГЕ деякі чинники ризику є більш поширеними, ніж у контролі. Наведені результати розрахунків шансів встановили, що основними факторами, які впливають на прогноз захворювання, є вік, надмірна маса тіла, наявність верифікованої синтропної патології, професійні шкідливості, обтяжений спадковий анамнез, а також випадки рецидивування ГПЕ і АГЕ в анамнезі; при АГЕ значущість всіх проаналізованих чинників була більшою. У представленій вибірці, зваженій за віком, на перший план вийшли такі фактори, як наявність рецидивів для ГПЕ (ВШ=20,64 (7,59; 167,41)) та АГЕ (ВШ=152,41 (56,07; 1162,92)). Для жінок з АГЕ додатковими чинниками ризику були ІМТ≥30,00 кг/м² (ВШ=6,05 (2,22; 8,21)), верифікований метаболічний синдром (ВШ=4,99 (1,84; 6,02)), синтропні захворювання ендокринної системи (цукровий діабет та патологія щитоподібної залози) – ВШ=2,71 (1,00; 3,20), обтяжений спадковий анамнез (ВШ=3,11 (1,14; 3,29)), численні аборти в анамнезі (ВШ=3,65 (1,34; 3,83)).

Проте багато які з факторів впливу, що за даними інших дослідників є важливими, у нашій роботі для визначення прогнозу захворювання виявилися менш значущими.

В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

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

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

Після підрахунку одержано таке рівняння:

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

де A – наявність атипії (0, 1); age – вік жінки (роки); $Hif1\alpha$ – експресія $Hif1\alpha$ (бали); $VEGF$ – експресія $VEGF$ (бали); IGF – експресія IGF (бали); $Ki67$ – експресія $Ki67$ (бали); $bcl2$ – експресія $bcl2$ (бали); $p53$ – експресія $p53$ (бали); ERs – експресія рецепторів до естрогенів у стромі (бали); ER – експресія рецепторів до естрогенів у залозах (бали); PRs – експресія рецепторів до прогестерону у стромі (бали); PR – експресія рецепторів прогестерону у залозах (бали); T – відносна довжина теломер (од.); tel – експресія теломерази (бали); $НОМА-IR$ – індекс $НОМА-IR$ (од.); BMI – ІМТ ($кг/м^2$); $abortion$ – кількість абортів в анамнезі (абс. кільк.); $history$ – обтяжений спадковий анамнез (0, 1).

При введенні в дане рівняння наших результатів були виявлені суттєві зміни в тканині ендометрія при таких показниках: $Hif-1\alpha$, $IGF-1$, $bcl-2$, ER -stroma, PR , $НОМА-IR$, теломераза, кількість абортів.

Під час аналізу залишків, які реалізуються при перевірці якості моделі, було виявлено, що основним дистрактором є вираженість гіпоксії, маркером якої є експресія $Hif-1\alpha$, в подальшому поділ відбувається за активністю теломерази та відносною довжиною теломер. Досить суттєвого значення у прогнозі патологічного перебігу захворювання набуває наявність обтяженого спадкового анамнезу.

Далі наведені результати набули узагальнення щодо важливості окремих показників для прогнозування. Із них найбільше значення мають: кількість абортів в анамнезі ($t=5,37$), експресія $bcl-2$ ($t=3,76$), експресія ER у стромі ($t=3,69$), обтяжений спадковий анамнез ($t=3,67$); дещо менше на прогноз захворювання впливали експресія PR у функціональному шарі ендометрія ($t=2,77$), поєднання атипії з обтяженим анамнезом ($t=2,55$), рівень інсулінорезистентності за індексом $НОМА-IR$ ($t=2,55$), активність теломерази ($t=2,33$), експресія $Hif-1\alpha$ ($t=2,32$), експресія $IGF-1$ ($t=2,10$). Без посилань на обтяжений спадковий анамнез АГЕ мала вагу $t=1,87$, ще менш значущими виявилися такі ознаки, як експресія PR у стромі – $t=1,50$ та довжина теломер – $t=1,54$.

За представленими даними аналізу сумнівною є роль ізольованого зростання експресії ER в ендометрії ($t=1,03$) та експресії білка $p53$ ($t=1,11$);

майже не впливали на прогноз при ізольованому впливі такі ознаки, як вік ($t=0,48$), експресія Ki-67 ($t=0,88$) та ІМТ ($t=0,48$). Найменше прогностичне значення мала експресія VEGF ($t=0,02$).

Про достатню ефективність розробленої математичної моделі свідчить порівняння відповідності виявлених залишків із нормальним розподілом.

Таким чином, розроблена регресійна модель адекватна практичним потребам і може бути рекомендована для широкого використання у клінічній практиці.

Представлений аналіз вищевикладеного доводить, що в цілому розроблена прогностична модель відповідає концепції, згідно з якою в основі патогенетичних порушень у ендометрії при ГПЕ та АГЕ лежать гіпоксичні зміни ендометріальної тканини. Саме вони запускають компенсаторні механізми, які при неадекватній реалізації поглиблюють наявність молекулярних та імуногістохімічних порушень. При цьому змінюється тривалість різних фаз клітинного циклу і, відповідно, формуються умови для появи клітинної атипії, а у деяких випадках можливе прогресування і до онкологічних змін.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведені ретроспективні та проспективні дослідження у жінок з фізіологічним ендометрієм, гіперплазією ендометрія та атиповою гіперплазією ендометрія. Надано аналіз морфологічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень, виконаних на зразках ендометріальної тканини, що дозволяє визначити перспективу патогенетичних особливостей перебігу даного патологічного стану.

1. У перименопаузальному періоді виникає найвищий ризик розвитку гіперпластичних станів ендометрія та станів з атиповою гіперплазією і виявлення раку ендометрія, що становило при гіперплазії ендометрія 15,31 % при відношенні шансів 17,26 (ДІ 95 %; 13,51–16,49), при атиповій гіперплазії ендометрія від 41 до 45 років – 1,71 % при відношенні шансів 15,57 (ДІ 95 %; 3,57–67,99), від 46 до 50 років – 1,42 % при відношенні шансів 12,31 (ДІ 95 %; 2,79–54,28); виявлення аденокарцином ендометрія зі зростанням з віком, від 0,43 до 1,42 % (ДІ 95 %; 0,19–0,78). Аналіз результатів привертає увагу при з'ясуванні співвідношення між середньою тривалістю світлового дня та частотою виявлення атипової гіперплазії ендометрія, що встановлено як нестійкий параметр підвищення взаємозв'язку ($r=0,41$). Виявлено зростання коморбідної патології з перименопаузального до постменопаузального періоду. Пацієнтки груп з гіперплазією ендометрія характеризувалися наявністю більш різноманітних

патологічних проявів загального стану, що перевищувало показники в контрольній групі в 3,2 раза (індекс Чарльсона – $1,22 \pm 0,11$). Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрія мали аналогічну характеристику (індекс Чарльсона – $1,53 \pm 0,09$ ($p < 0,05$)).

2. У розвитку гіперплазії ендометрія та атипової гіперплазії ендометрія на ранніх етапах прояву захворювання наявне зростання Hif-1 α , збільшення експресії теломерази на тлі зменшення показників апоптозної активності при дисгормональних стероїдних станах ендометріальної тканини. Зміни вказаних маркерів значніше виявляються при атиповій гіперплазії ендометрія. Врахування всіх факторів впливу та розвитку патології включено в розроблену нами математичну модель.

3. В групах обстеження в ендометріальній тканині залежно від віку відмічаються зміни при зниженій оксигенації тканини, що було виявлено в експресії активності Hif-1 α . При гіперплазії ендометрія Hif-1 α зростав до ($1,43 \pm 0,06$) у. о. а. з відповідними змінами експресії активності при атиповій гіперплазії ендометрія до ($2,12 \pm 0,07$) у. о. а. Маркери проліферації й апоптозу підтверджують наявність проліферації, але здебільшого за рахунок знижених апоптозних процесів, що характеризувалися показниками для Ki-67, особливо при атиповій гіперплазії ендометрія, його зростанням до 50,00 % ($93,00 \pm 8,68$); для протеїну p53 відповідно дорівнював 52,17 % ($65,00 \pm 4,42$), а антиапоптозний білок bcl-2 становив при атиповій гіперплазії ендометрія 19,56 % ($26,00 \pm 2,16$) в епітеліальних клітинах.

4. Тканинний гомеостаз в ендометрії при різних проліферативних станах та вікових категоріях продемонстрував для ангіогенного фактора VEGF відповідне зростання показника при співвідношенні його з даними Hif-1 α , відповідно до гіпоксичного стану. Детальний аналіз характеризує в деяких випадках зниження ангіогенного маркера росту, що може призводити до рецидивування та малігнізації. Рівень інсуліноподібного фактора росту IGF-1 корелює з віком та патологією тканини і має значення для визначення подальшого перебігу хвороби.

5. Вивчення кореляційного зв'язку між експресією активності теломерази та довжиною теломери підтвердило їх зниження з віком. При розвитку гіперплазії ендометрія відмічається зростання активності теломерази, особливо даний показник проявляється при атиповій гіперплазії ендометрія, що становило до ($1,40 \pm 0,06$) о. а. Дослідження довжини теломери за групами виявило при гіперплазії ендометрія незначне зниження параметрів – як для гіперплазії ендометрія, так і для атипової гіперплазії ендометрія. Характеристики діагностичних тестів для активності теломерази при атиповій гіперплазії ендометрія становили: RR=1,43 (ДІ 95 %; 0,65; 3,11), причому RRR=0,43, ДЧ – 0,67, ДС – 0,67, що дозволяє застосовувати цей показник для

ранньої діагностики. Визначення відносної довжини теломер виявилось менш інформативним: ДЧ – 0,59, а ДС – 0,62, що відповідає коефіцієнту Юдена $J=0,21$, але використання в комплексному обстеженні має діагностичну цінність.

6. Для оцінки залежності маркерів імуногістохімічних, молекулярно-генетичних та морфологічних даних було розроблено математичну модель у вигляді рівняння логістичної регресії:

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

За даними тестування гіпотези методом machine learning найбільше значення мають кількість абортів в анамнезі ($t=5,37$), експресія bcl-2 ($t=3,76$), експресія ER у стромі ($t=3,69$), обтяжений спадковий анамнез ($t=3,67$). Точність прогностичної моделі перевищує 0,83, що дозволяє застосовувати її у клінічній практиці.

7. Розроблені та впроваджені в роботу профільних закладів охорони здоров'я науково обґрунтовані алгоритми діагностики, профілактики та перспективи лікування гіперпластичних станів ендометрія в перименопаузальному періоді залежно від морфологічної форми та біомолекулярних маркерів з даними показниками з їхньою математичною характеристикою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проведений аналіз ретроспективних результатів показав найбільшу частоту виникнення гіперпластичних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді. Вивчення спектра виникнення патологічних змін включало встановлення клініко-анамнестичних даних, репродуктивного, сімейного анамнезу, особливо по жіночій лінії. Певна сукупність факторів провокує виникнення патологічних змін в ендометріальній тканині, які закладені за наявності патологічних проявів, що може бути для практичної медицини засобом моніторингу за пацієнткою.

2. Основним для визначення медичної тактики є патогістологічний висновок, оскільки існуючі та впроваджені в медичну практику діагностичні процедури не мають високої чутливості. Обстеження пацієнток за допомогою УЗД та МРТ показує: для МРТ ДС – 75,00 %, ДЧ – 90,48 %, що відповідає точності 88,00 %; для порівняння: ДС для УЗД – 72,41 %, ДЧ – 70,23 %, що відповідає точності 76,50 %. Прогностична цінність позитивного результату для УЗД – 81,10 %, для МРТ – 95,00 %; прогностична цінність негативного

результату для УЗД – 70,00 % і для МРТ – 60,00 %, що характеризує МРТ як більш точний та перспективний метод, який може бути рекомендований для проведення діагностичного пошуку для даної патології, особливо у пацієнток перименопаузального віку.

3. Для підвищення діагностичної точності рекомендовано імуногістохімічне та молекулярно-генетичне визначення маркерів в ендометріальній тканині. Одним із факторів розвитку проліферативних змін в ендометріальній тканині є розподілення рецепторів статевих стероїдів у тканині – ER, PR, які відповідають фазам менструального циклу, але при розвитку проліферативних змін, прогресуванні процесів проліферації показують їхню дезорганізацію, в основному за рахунок зменшення активності прогестеронових рецепторів як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах.

4. Симулятивні зміни, що призводять до взаємодії процесів проліферації й апоптозу, характеризують розподілення їхніх маркерів – Ki-67, p53, bcl-2, що забезпечують існування пулу ендометріальних клітин. Зростання маркера Ki-67 при відносно незначному підвищенні p53 та високих показників антиапоптозного протеїну bcl-2 характеризує наявність виражених проліферативних змін в ендометріальній тканині, що мають тенденцію до рецидивування процесу, особливо в перименопаузальному періоді, без адекватної терапії.

5. Взаємозв'язок маркерів оксигенації ендометрія Hif-1 α , ангіогенного маркера – VEGF, інсуліноподібного фактора росту – IGF-1, маркерів клітинного старіння та можливої неоплазії ендометріальної тканини – активність теломерази та довжина теломери, приводить до визначення відповідної тактики. Зростання Hif-1 α , високі рівні VEGF та IGF-1 свідчать про наявність виражених проліферативних змін в ендометріальній тканині, приєднання активності теломерази при відносно низьких показниках довжини теломери підтверджує даний процес, із високою частотою рецидивування на тлі значних проліферативних процесів при зниженні рівня запрограмованої апоптозної загибелі клітини. Підвищені показники Hif-1 α при визначенні низьких показників VEGF, відносно високих IGF-1, при значній теломеразній активності та зростанні довжини теломери дозволяють нам спрогнозувати, в яких жінок може виникнути перспектива органовидаляючого хірургічного лікування. Диференційований підхід в обстеженні та веденні жінок з проліферативними процесами ендометрія з використанням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів дозволяє оптимізувати перспективу подальшої терапевтичної тактики, що має суттєве значення в перименопаузальному періоді.

6. Для визначення спрямованої тактики ведення пацієнток була розроблена та впроваджена математична модель, яка дозволяє виявити фактори, що є

провокуючими в розвитку захворювання. В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

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

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

Одержано таке рівняння:

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

7. Аналіз усіх отриманих даних, особливо математичної моделі, дозволяє стратифікувати пацієнтів залежно від гістологічної форми та представлених маркерів до груп із рецидивуванням та онкологічною настороженістю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с. *(Внесок здобувача: підготовка матеріалу до друку, підбір літературних джерел).*

2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, Дерішов ВВ, Дерішов СВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с. *(Внесок здобувача: підготовка матеріалу до друку, обговорення розділів, підбір літературних джерел).*

3. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціації акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення статті до друку).*

4. Чумак ЗВ, Зелінський АА, Шаповал НВ, Манасова ГС. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, підбір літературних джерел).*

5. Манасова ГС, Зелінський АА, Чумак ЗВ, Манасов ММ, Казаренко ОН. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального

возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз та узагальнення даних)*.

6. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку)*.

7. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, підбір літературних даних)*.

8. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, підготовка до друку)*.

9. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. Здоров'є жінчини. 2012;(1):185-7. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку)*.

10. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Єрмоленко ТО. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. Здоров'є жінчини. 2012;(8):139-41. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку)*.

11. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Істерін МС. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. Одес. мед. журн. 2013;(5):68-74. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка до друку)*.

12. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2014;(1):57-63. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, оформлення до друку)*.

13. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Істерін МС. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. Одес. мед. журн. 2014;(2):66-70. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка статті повністю до видання)*.

14. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. Вісн. морфології. 2015;(2):547-52. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).*

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

16. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Артеменко ВВ. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. Репрод. здоровье. Восточ. Европа. 2017;7(2):170-5. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку).*

17. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломеразы в клітинах ендометрія. Одес. мед. журн. 2017;(2):31-5. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка до друку).*

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

19. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, Zhovtenko OV. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і гінекології. 2020;(1):108-13. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).*

20. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. Воен. медицина. Беларусь. 2015;(1):61-3. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку).*

21. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, Кухар НН, Жовтенко ОВ. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. Воен. медицина. Беларусь. 2017;(1):107-10. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел).*

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

матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення до друку).

23. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(5):235-43. (Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до видання, підбір літературних даних).

24. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A98. (Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка тез до друку).

25. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A106. (Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка тез до друку).

26. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023> (Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, оформлення статті до друку).

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

28. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 α and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006> (Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).

29. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. Reprod Endocrinol. 2020;5(55):48-2. (Внесок здобувача: аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).

30. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с. (Внесок здобувача: патентний пошук, оформлення технічної частини, збір матеріалу, статистична обробка даних).

31. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с. *(Внесок здобувача: патентний пошук, оформлення технічної частини, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистична обробка даних).*

32. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с. *(Внесок здобувача: патентний пошук, оформлення технічної частини, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистична обробка).*

33. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с. *(Внесок здобувача: патентний пошук, оформлення технічної частини, збір матеріалу, аналіз та узагальнення даних, статистична обробка).*

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

35. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку).*

36. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 century: fundamental science and technology. Материали 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку, підбір літературних даних).*

37. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення до друку)*.

38. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення тез до друку)*.

39. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, оформлення статті до друку)*.

40. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, підбір літературних даних)*.

41. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 α в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Беларусь. Минск; 2018. с. 259-60. *(Внесок здобувача: підбір клінічного матеріалу, статистична обробка матеріалу, підбір літературних джерел, підготовка тез до друку)*.

42. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, підбір літературних джерел, аналіз результатів, оформлення тез до друку)*.

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

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

45. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220. *(Внесок здобувача: підбір матеріалу, статистична обробка даних, аналіз результатів, підготовка тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

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

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

У дисертації на основі комплексних ретроспективних і проспективних досліджень запропонована нова концепція розвитку та прогресування гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) згідно з віковими категоріями. Основна маса патологічних проявів була виявлена в перименопаузальному періоді, що становило для ГПЕ 15,31 %, атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ) – 1,42 % та перших епізодів виявлення аденокарциноми ендометрія – 0,43 % при зростанні з віком. Подальше вивчення встановило наявність підвищення взаємозв'язку середньої тривалості світлового дня з АГЕ ($r=0,41$).

Анамнестично встановлено прояви порушень репродуктивної системи у пацієнок, їхній взаємозв'язок з сімейним анамнезом і наявністю коморбідної патології, що в поєднанні призводить до патологічних станів в ендометріальній тканині.

Обстеження пацієнок включало морфологічне, імуногістохімічне, молекулярно-генетичне дослідження із врахуванням маркерів: віку, стану ендометріальної тканини, ER, PR, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, IGF-1, активності теломерази та довжини теломери. Показано важливе значення апоптозних процесів при розвитку ГПЕ та АГЕ і вплив зниженої оксигенації тканини.

Отримані результати дозволяють розширити уявлення про клітинний та тканинний гомеостаз при дисгормональних змінах і можуть бути використані при диференційній діагностиці ГПЕ та АГЕ. Розподілення даних факторів було впроваджено в математичну модель, яка надає можливість розрахунку рецидивування та оперативного втручання для конкретної пацієнтки з метою збереження якості життя.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, атипова гіперплазія ендометрія, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, IGF-1, теломера, теломераза.

ANNOTATION

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

The thesis for a scientific degree of doctor of medical sciences by specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – The Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The thesis, on the basis of complex retrospective and prospective researches, gives a new concept of development and progression of hyperplastic processes of the endometrium according to age categories. The majority of pathological manifestations were detected in the perimenopausal period, which was for endometrial hyperplastic processes (EHP) – 15.31%, atypical endometrial hyperplasia (AEH) – 1.42% and the first episodes of detection of endometrial adenocarcinoma – 0.43% with increasing of age. Further study revealed an increase in the relationship between average duration of daylight hours and AEH ($r=0.41$).

The manifestations of reproductive system disorders in patients, their relationship with the development of family history and the presence of comorbid pathology, which in combination leads to pathological conditions in the endometrial tissue.

Examination of patients included morphological, immunohistochemical, molecular genetic, taking into account markers: age, endometrial tissue condition, ER, PR, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, IGF-1, telomerase activity and telomere length. The importance of apoptotic processes in the development of EHP and AEH, and the influence of reduced tissue oxygenation are shown.

The obtained results allow to expand the idea of cellular and tissue homeostasis in dyshormonal changes and use in the differential diagnosis of EHP and AEH. The distribution of these factors was introduced into a mathematical model that allows the calculation of recurrence and surgery for a particular patient in order to maintain the quality of life.

Key words: endometrial hyperplasia, atypical endometrial hyperplasia, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, IGF-1, telomere, telomerase.

АННОТАЦИЯ

Чумак З. В. Микроциркуляторно-тканевые, клеточные и эндокринные факторы в развитии пролиферативных процессов эндометрия в перименопаузальном периоде. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

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

В диссертационной работе на основании комплексных ретроспективных и проспективных исследований предложена новая концепция развития и прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия согласно возрастным категориям. Основная масса патологических изменений была выявлена в перименопаузальном периоде, что составило для гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) 15,31 %, атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) – 1,42 % и первых эпизодов выявления аденокарциномы эндометрия – 0,43 % при увеличении с возрастом. Дальнейшее изучение определило наличие повышенной связи средней длительности светового дня с АГЭ ($r=0,41$).

При изучении анамнеза выявлены нарушения репродуктивной системы у пациенток, их связь с семейным анамнезом и наличие коморбидной патологии, что в сочетании приводит к развитию патологических состояний в эндометриальной ткани.

Обследование пациенток включало морфологическое, иммуногистохимическое, молекулярно-генетическое изучение с учетом маркеров: возраста, состояния эндометриальной ткани, ER, PR, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, ICF-1, активности теломеразы и длины теломеры. Показано важное значение апоптозных процессов при развитии ГПЭ и АГЭ и влияние сниженной оксигенации ткани.

Полученные результаты позволили расширить представления о клеточном и тканевом гомеостазе при дисгормональных изменениях, они использованы для дифференциальной диагностики ГПЭ и АГЭ. Распределение данных факторов было внедрено в математическую модель, которая дает возможность расчета рецидивирования и оперативного вмешательства для конкретной пациентки с целью сохранения качества жизни.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, атипическая гиперплазия эндометрия, Ki-67, p53, bcl-2, Hif-1 α , VEGF, IGF-1, теломера, теломераза.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|----------------|--|
| АГЕ | – атипова гіперплазія ендометрія |
| ВП (-) | – правдоподібність негативного результату |
| ВП (+) | – правдоподібність позитивного результату |
| ВШ | – відношення шансів |
| ГПЕ | – гіперплазія ендометрія |
| ГПП | – гіперпластичні процеси ендометрія |
| ДІ | – довірчий інтервал |
| ДПЯ | – додаткова патологія яєчників |
| ДС | – діагностична специфічність |
| ДЧ | – діагностична чутливість |
| ІМТ | – індекс маси тіла |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| ПЛР-РЧ | – полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі |
| ПЦНР | – прогностична цінність негативного результату |
| ПЦПР | – прогностична цінність позитивного результату |
| РЕ | – рак ендометрія |
| СТСД | – середня тривалість світлового дня |
| ЯЖ | – якість життя |
| Bcl-2 | – ген апоптозу |
| bcl-2 | – протеїн апоптозу |
| ER | – естрогенові рецептори |
| IGF-1 | – інсуліноподібний фактор росту |
| VEGF | – васкулярний ендотеліальний ростовий фактор |
| Ki-67 | – протеїн проліферації |
| P53 | – ген апоптозу |
| p53 | – протеїн апоптозу |
| PR | – прогестеронові рецептори |
| Hif-1 α | – фактор, індукований гіпоксією |