

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГАПОНОВА ОЛЕНА ВАДИМІВНА

УДК 618.14-007.61-07-037-08:612.6-055.2

**НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ВИБОРУ І ПРОГНОЗУ
ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
Потапов Валентин Олександрович,
Дніпровський державний медичний університет,
завідувач кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
Грищенко Ольга Валентинівна,
Харківська медична академія післядипломної
освіти,
завідувач кафедри перинатології, акушерства та
гінекології

доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
Луценко Наталія Степанівна,
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної
освіти Міністерства охорони здоров'я України»,
завідувач кафедри акушерства і гінекології

Захист відбудеться « 13 » травня 2021 р., о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.04 при Дніпровському державному медичному університеті (49027, м. Дніпро пл. Соборна, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпровського державного медичного університету (49027, м. Дніпро, вул. Вернадського,9, навчальний корпус №1).

Автореферат розісланий « 13 » квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 08.601.04
доктор медичних наук, професор

М.В. Медведєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) представляє собою надзвичайно важливу, складну і багатогранну проблему практичної гінекології. Актуальність цієї проблеми у жінок репродуктивного віку зумовлена доволі великою її поширеністю в популяції (8,7 – 20,6%) і такими небажаними наслідками, як порушення менструальної функції, аномальні маткові кровотечі, безпліддя, висока частота рецидивів захворювання і ризик малігнізації (Татарчук Т.Ф. і співавт., 2015; Луценко Н.С. і співавт., 2019; Бойчук А.В. і співавт., 2019; Gallos I.D. et al., 2016).

ГЕ відноситься до гормонозалежних захворювань і головну роль в патогенезі цього захворювання у жінок більшість авторів віддають патологічним станам репродуктивної системи, які супроводжуються ановуляцією, гіперестрогенією і недостатністю лютеїнової фази менструального циклу (Запорожан В.Н. і співавт., 2012; Косей Н.В. і співавт., 2019), але це не єдині причини захворювання. В останні роки активно вивчаються молекулярно-біологічні механізми розвитку ГЕ. Встановлено, що одним з найважливіших факторів, що сприяють їх прогресуванню, може бути порушення експресії рецепторів до статевих гормонів та інших клітинних ростових факторів, стан клітинного оточення (Татарчук Т.Ф. і співавт., 2011; Запорожан В.Н., Фетеску С.А., 2015; Грищенко О.В. і співавт., 2013; Пальцев М.А. і співавт., 2017; Dier C.H. et al., 2016). Але дискусії що до цього питання більше стосуються гіперпроліферативних станів у жінок в перименопаузі, які часто стають предикторами злоякісної трансформації ендометрія в цей період життя жінки, в той час як молекулярно-біологічні особливості ГЕ в репродуктивному віці залишаються маловивченими (Туманский В.А. і співавт., 2015; Doherty M.T. et al., 2020; Sanderson P. A., 2017; Trimble C.L., 2012).

Застосування медикаментозних різноманітних засобів для лікування і запобігання рецидивів ГЕ у жінок репродуктивного віку не завжди приводить до бажаного результату, але причини цього і вплив різних медикаментозних засобів на ключові молекулярні ланки патогенезу ГЕ ще недостатньо вивчений (Бенюк В.О. і співавт., 2020; Behnamfar F. et al., 2014; Bian J. et al., 2015), і не враховує індивідуальні молекулярно-генетичні особливості стану ендометрія у жінок з ГЕ.

Саме тому основним напрямком даного дослідження стало вирішення актуальних питань удосконалення існуючих підходів до діагностичних критеріїв даного захворювання, обґрунтованого вибору стратегії консервативної терапії у жінок репродуктивного віку з ГЕ, спрямованої на профілактику її рецидивів і покращання репродуктивного здоров'я, що має суттєве медичне, соціальне та економічне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота виконана в межах науково дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та

профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ державної реєстрації 0118u001277), а дисертант є співвиконавцем цієї НДР.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку на підставі комплексної клініко-морфологічної і імуногістохімічної оцінки активності клітинної проліферації в гіперплазованому ендометрії.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективне епідеміологічне дослідження щодо ефективності спостереження і лікування за протокольними схемами, а також частоти рецидивів гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку з визначенням факторів їх ризику.

2. Провести імуногістохімічні дослідження експресії рецепторів до статевих стероїдних гормонів (ER, PR), маркерів клітинної проліферативної активності (протеїн Ki-67, ген Cyclin D1, ген-супресор p21, трансмембранний глікопротеїн E-cadherin), апоптозу (BAX, Bcl-2, caspasa-3) та визначити особливості фенотипу клітинної проліферації, а також їх головні діагностичні критерії при гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку.

3. Вивчити вплив стандартних протокольних схем лікування гіперплазії ендометрію на клітинну проліферативну активність (Ki-67, Cyclin D1, p21, ER і PR, E-cadherin) і апоптоз (BAX, Bcl-2, caspasa-3;). На підставі отриманих результатів запропонувати оптимальні лікувальні заходи з урахуванням індивідуальних їх особливостей, а також результатів морфо- і імуногістохімічного моніторингу у процесі лікування.

4. Провести оцінку клінічної ефективності запропонованих схем лікування ГЕ у жінок репродуктивного віку.

Об'єкт дослідження: гіперпроліферативні процеси ендометрію у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: клінічні характеристики жінок репродуктивного віку з гіперпроліферативною патологією ендометрію; морфологічні характеристики зразків ендометрію; імуногістохімічні маркери клітинної проліферації, диференціювання, апоптозу, в незміненому та гіперплазованому ендометрії; клініко-молекулярна оцінка ефективності терапії гіперплазії ендометрію.

Методи дослідження: загальноклінічні, ультразвукове дослідження органів малого тазу, гістологічні і цитологічні методи дослідження зразків ендометрію, ІФА рівня естрадіолу, прогестерону, ЛГ та ФСГ в плазмі крові, імуногістохімічні методи дослідження з застосуванням моноклональних антитіл до ядерних і внутрішньоклітинних антигенів (ген Cyclin D1; ген-супресор p21; антиген Ki-67; рецептори до статевих гормонів ER і PGR; протеїни адгезії E-cadherin; маркери апоптозу - BAX, Bcl-2, caspasa – 3).

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті проведення комплексного дослідження маркерів естрогенозалежного шляху проліферації з'ясовано молекулярні механізми розвитку ГЕ у жінок репродуктивного віку, удосконалена її діагностика та доповнено окремі ланки патогенезу захворювання.

Вперше доведено, що ГЕ у жінок репродуктивного віку не пов'язана з прискоренням проліферації клітин ендометрія, а обумовлена пролонгацією існування проліферативного ендометрію у часі і гальмуванням процесу диференціювання клітин залозистого епітелію.

З'ясовано, що ефективність гестагенів, які є першою лінією терапії ГЕ у жінок репродуктивного віку, залежить від стану експресії прогестеронових рецепторів в ендометрії.

Вперше встановлено, що позитивний ефект гестагенів в лікуванні жінок з ГЕ пов'язаний з активацією гена-супресора p21 і гальмуванням експресії гена Cyclin D1, відповідального за ініціацію мітозу в клітинах ендометрію, а також стимулюванням диференціювання клітин і втратою їх здатності до проліферації, про що свідчило підвищення рівня експресії глікопротеїна міжклітинної адгезії E-кадгерину і зменшення кількості клітин з позитивною ІГХ-реакцією на Ki-67 внаслідок лікування.

Доведено, що застосування з метою лікування ГЕ у жінок репродуктивного віку гестагенів у другу фазу менструального циклу за ефективністю не відрізняється від безперервного їх застосування та має більший профіль безпеки.

Практичне значення отриманих результатів. Для лікарів практичної ланки охорони здоров'я запропоновано алгоритм діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів у жінок ГЕ репродуктивного віку.

Запропоновано диференційований підхід до застосування гестагенів у жінок з ГЕ у репродуктивному віці. Обґрунтовано необхідність проведення імуногістохімічного визначення в біоптаті ендометрія стану експресії прогестеронових рецепторів, при низькому значенні цього показника застосування гестагенів можна вважати передбачено неефективним і недоцільним.

Доведено, що у жінок репродуктивного віку застосування в лікуванні ГЕ препаратів гестагенів у безперервному режимі протягом 6 місяців не має переваги перед їх застосуванням лише у другу фазу менструального циклу у жінок з високою експресією прогестеронових рецепторів в залозистому епітелію ендометрія.

Доведена можливість застосування в лікуванні ГЕ мікронізованного прогестерону, як більш фізіологічного гормону для репродуктивної системи у жінок з високою експресією рецепторів до прогестерону.

На основі отриманих даних розроблено 2 патенти на корисну модель, впроваджено алгоритм роботи з жінками хворими на ГЕ в клінічну роботу гінекологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня №9» (м. Дніпро), гінекологічного відділення гінекології КП «Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер» Полтавської обласної ради (м. Полтава), акушерсько-гінекологічного діагностичного відділення КНП «Міський пологовий будинок № 1» (м. Дніпро), КНП КМР «ЦПМСД № 3» (м. Кам'янське).

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання наукової праці. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувач провів аналіз й узагальнення спеціальної літератури з проблем гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Внесок автора також полягає в самостійному обстеженні та веденні профільних хворих, проведенні більшості інструментальних, ультразвукових, епідеміологічних досліджень та лікування. Також проведена статистична обробка отриманих результатів, здійснена їх інтерпретація, сформульовані всі розділи дисертації, висновки, практичні рекомендації, підготовлено рукопис, публікації та форми впровадження результатів дослідження у практику. У більшості робіт, виконаних в співавторстві, ідея й основні положення належать дисертантові. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційного дослідження викладались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (8-9 березня 2021 р., м. Дніпро); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (2019 р., м. Київ); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (22-22 березня 2018 р., м. Дніпро); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (23-24 березня 2017 р., м. Дніпро); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (24-25 березня 2016 р., м. Дніпро).

Отримані результати включені в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 6 друкованих робіт у наукових фахових вітчизняних та міжнародних індексованих виданнях, отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Текст дисертації викладено українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків і практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 18 таблицями, 26 рисунками. Список літератури містить 176 джерел, у тому числі 62 - кирилицею, 114 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. В роботі було задіяно клінічні матеріали обстеження і лікування 993 жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія за період 2015-2019 рр. в КНП «Міська клінічна лікарня №9 Дніпровської міської ради» (м. Дніпро).

В проведеному дослідженні ми дотримувалися переглянутої в 2014 року класифікації гіперплазії ендометрія BOO3 (WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. [Lyon]: IARC; 2014), згідно якої, у залежності від наявності цитологічної атипії, виділяють гіперплазію без атипії (ГЕ) та атипову гіперплазію ендометрія (АГ). Згідно сучасних уявлень, АГ відноситься до передракових станів і підлягає оперативному лікуванню в спеціалізованих медичних закладах. Тому головними критеріями включення у наше дослідження

було наявність гіперплазії ендометрія без атипії, яка передбачає консервативне лікування, і репродуктивний вік жінки (18-45 років).

Дослідження проведено у 3 етапи. **На першому етапі** було проведено ретроспективне дослідження (n = 892, I група) для визначення долі ГЕ у жінок репродуктивного віку в структурі загальної гіперпроліферативної патології у жінок на протязі їх життя та визначені основні клінічні ризики їх рецидиву протягом наступних трьох років спостереження за даними первинної медичної документації і анкетування хворих.

На другому етапі було проведено проспективне дослідження у жінок з ГЕ в репродуктивному віці (n = 101, II група), які в залежності від отриманої пероральної форми гестагенів були розподілені на дві підгрупи: до підгрупи IIa було включено 47 жінок з ГЕ, які отримували лікування з застосуванням препарату мікронізованного прогестерону, до підгрупи IIb – 54 жінки, які отримували препарат дидрогестерону. 30 жінок з нормальним морфологічним статусом ендометрія було включено до групи контролю (III група).

На етапі скринінгу, в морфологічних зразках ендометрія окрім традиційній гістологічній оцінки матеріалу, проводили імуногістохімічне визначення експресії низки клітинних антигенів, як ген Cyclin D1, ген-супресор p21, антиген Ki-67, рецептори до статевих гормонів ER і PGR, глікопротеїн E-cadherin.

На третьому етапі дослідження було проведено аналіз наслідків лікування жінок репродуктивного віку хворих на ГЕ, визначені основні механізми терапевтичного впливу гестагенів на проліферативні процеси в ендометрії та молекулярно-клітинні причини невдач подібної терапії, запропоновано нову стратегію підходів до лікування ГЕ у жінок репродуктивного віку.

За результатами гістологічного і імуногістохімічного дослідження (ІГХ) зразків ендометрія через 6, 12, 24 і 36 місяців від встановлення у жінок діагнозу ГЕ, було проведено клініко-функціональну оцінку ефективності запропонованих підходів до лікувальних заходів.

Всі пацієнтки з ГПЕ пройшли комплексне клініко-лабораторне 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.

У роботі були використані наступні спеціальні методи дослідження: ультразвукове дослідження (УЗД), гормональні дослідження, кольпоскопія, гістероскопія, гістологічне та ІГХ дослідження морфологічних препаратів ендометрія.

Ультразвукові дослідження органів малого тазу з вимірюванням товщини та визначенням структури ендометрія проводились на ультразвукових діагностичних сканерах Siemens Sonoline Elegra (Німеччина), Medison Sonoace X8 (Корея), Philips HD11XE (Нідерланди).

Гормональні дослідження проводились в медичній лабораторії «Синэво», сертифікованої за міжнародним стандартом ISO 9001-2000. З метою вивчення стану ендокринного статусу досліджували гормональний

спектр сироватки крові кубітальної вени (FSH, LH, E2, P₄) імунохемілюмінісцентним методом (ECLIA).

Кольпоскопію (просту та розширену) проводили за допомогою бінокулярних кольпоскопів Kolposcop-E «Karl Storz» (Німеччина) при 10-12-кратному збільшенні. При необхідності виконувалась біопсія шийки матки з наступним морфологічним дослідженням біоптату.

Гистероскопію виконували з метою діагностики стану ендометрія та здійснення його біопсії, а також виключення наявності субмукозної міоми, аденоміозу, сінехій тощо з використанням гістероскопів Hamou I (30°) і Hopkins II (30°) (Karl Storz, Німеччина) з зовнішнім діаметром 5 мм. При необхідності проводили гістерорезектоскопію резектоскопом Karl Storz (Німеччина), який має зовнішній діаметр 11 мм.

Гістологічне і імуногістохімічне дослідження біопсійних зразків ендометрія, отриманий з застосуванням пайпель-біопсії або вишкрібання ендометрія, а також, тканин видалених при гістерорезектоскопії і гістеректомії, проводилося в сертифікованій за міжнародним стандартом ISO 9001-2000 лабораторії патоморфології і імуногістохімії діагностичного центру Дніпровського державного медичного університету за стандартними методиками. Гістологічний діагноз встановлювався у відповідності з гістологічною класифікацією пухлин та предпухлинних станів матки ВООЗ 2014 р.

Імуногістохімічні дослідження проводили з застосуванням моноклональних антитіл до ядерних і внутрішньоклітинних антигенів: протеїну (маркер проліферації) Ki-67, кіназозалежного цикліну Cyclin D1, гену-супресору p21, рецепторів стероїдних гормонів ER та PGR, трансмембранного глікопротеїну E-cadherin з використання системи візуалізації UltraVision LP (LabVision) та LSAB2, EnVision (Dako). Фоторегістрацію препаратів здійснювали за допомогою мікроскопу N306 (Японія) з цифровою фотокамерою DM800 (Японія). Оцінка експресії кожного маркера проводилась у відповідності з загальноприйнятими методиками з використанням напівкількісного аналізу.

Статистична обробка отриманих даних дослідження виконана методами дисперсійного, кореляційного і регресійного аналізів. У випадку, коли розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: X-критерію Ван-дер-Вардена і U-критерію Вілкоксона (Манна-Уїтні).

Для порівняння шансів настання події використовували розрахунок відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати аналізу даних ретроспективного дослідження показали, що в структурі гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок всіх вікових категорій з ГЕ без атипії було 822 (92,2%) жінки, з АГ - 42 (4,7%) і раком ендометрія (РЕ) – 28 (3,1%). Таким чином, за даними гістологічного дослідження біоптатів ендометрію, ГЕ була домінантною формою захворювання, яка потребувала відповідних лікувальних заходів для запобігання рецидиву або прогресування. Слід також зазначити, що

всі жінки, у яких було виявлено АГ і РЕ були прооперовані в обсязі тотальної гістеректомії в спеціалізованих онкологічних медичних закладах.

У жінок репродуктивного віку ГЕ без атиpii було діагностовано в 403 (49,0%) випадках, в тому числі в ранньому репродуктивному віці (до 25 років) – у 23 (2,6%), в активному репродуктивному віці (25-35 років) у 116 (13,0%) і в пізньому репродуктивному віці (36-45 років) у 264 (29,6%). Для порівняння, у жінок в період перименопаузи (після 45 років) ГЕ було діагностовано в 419 (50,9%) випадках. Таким чином, частота виявлення ГЕ поступово зростає з віком жінки, і майже в два рази підвищується в перехідний період до менопаузи.

В більшості міжнародних стандартів першою лінією терапії ГЕ, не залежно від віку жінки, є застосування на протязі не менше 6-ти місяців гестагенів, які уповільнюють проліферативний вплив естрогенних гормонів яєчників на репродуктивні органи. Між тим аналіз катамнезу жінок з ГЕ, показав, що лише 134 (33,2%) жінки отримували той, чи інший препарат гестагену. У 78 (58,2%) з них відбувся регрес ГЕ за даними двократного гістологічного дослідження, а у інших 56 (41,8%) жінок терапія гестагенами не дала позитивного результату. Після видалення ендометрія під час первинної діагностики ГЕ, значна кількість жінок репродуктивного віку - 269 (66,7%) не отримували будь-якої гормональної терапії. Між тим, у 107 (39,8%) жінок, переважно віком від 25 до 35 років, протягом 3-ох років після встановлення діагнозу не було жодного рецидиву захворювання. У інших 167 (60,2%) жінок, яких було віднесено до пізнього репродуктивного віку, на протязі 3-х літнього катамнезу були неодноразові вишкрібання порожнини матки у зв'язку з тяжкими АМК, у 48 (28,4%) з них було запропоновано агоністи ГнРГ на шість місяців, у 53 (31,7%) виконано гістероскопічну електроабляцію ендометрія, 27 (16,7%) - видалення матки у зв'язку з супутньою симптомною міомою, а також, з приводу прогресії захворювання до АГ, яка була виявлена у 12 (7,2%) жінок, і раку ендометрія у 5 (2,9%). Тільки у 22 (13,2%) жінок, яких було віднесено до пізнього репродуктивного віку, після інструментального видалення ендометрія і встановлення гістологічного діагнозу ГЕ захворювання протягом наступних трьох років не повернулося.

Таким чином, за даними проведеного аналізу головною причиною персистенції або рецидиву ГЕ у жінок в репродуктивному віці слід вважати недостатню ефективність застосованих лікувально-профілактичних заходів, особливо у жінок пізнього репродуктивного віку. Серед інших причин можна також вказати на нерегулярність гістологічного контролю за перебігом захворювання, підміну цього інформативного дослідження ультразвуковою оцінкою стану ендометрія, застосування препаратів, що містять гестагени, короткими курсами (менше 6-ти місяців), призначення для лікування ГЕ оральних контрацептивів або харчових добавок з індол-3-карбінолом, а також інших рослинних засобів не маючих доказової бази щодо терапії ГЕ.

Різні сценарії перебігу ГЕ у жінок репродуктивного віку дали нам підставу для уточнення молекулярно-клітинних особливостей механізмів

гіперпроліферації клітин ендометрію, а також уточнення механізмів терапевтичної дії гестагенів в лікуванні ГЕ.

Процес проліферації і диференціювання клітин ендометрію регулюється статевими гормонами в комплексі з відповідними ядерними рецепторами в зоні регуляції естроген-залежних генів, а також низкою білків, які утворюють центральну систему контролю за проходженням клітинного циклу. Перехід клітин в різні стадії циклу регулюється сімейством циклін-залежних кіназ (Cdk) в комплексі з відповідними циклінами, один з яких Cyclin D1 відповідальний за ініціацію мітозу і просування клітинного циклу від фази G0 (фаза клітинного спокою) і фази G1 (пресинтетична фаза) до S-фази (фаза реплікації і сегрегації ДНК). Подальші події клітинного циклу тісно пов'язані з додатковими факторами клітинного оточення, до яких відносяться найбільш вивчені групи протеїнів, відомих як Ki-67, E-cadherin та ін.

Дослідження ключових молекулярних антигенів клітинного циклу було нами виконано в 102 морфологічних зразках ендометрію з ГЕ, а також в 30 зразках ендометрія з нормальною морфологією у відповідності до I або II фази менструального циклу.

Відомо, що клітина проліферація і диференціювання в органах репродуктивної системи пов'язана з впливом статевих гормонів жінки на геном шляхом утворення сигнального комплексу з відповідними ядерними рецепторами до естрогенів (ER) і прогестерону (PGR). Результати імуногістохімічного дослідження продемонстрували, що в зразках ГЕ показник експресії ER за Н-індексом майже не відрізнявся від його значення в нормальному ендометрії в проліферативну фазу циклу у жінок контрольної групи як в епітелії залоз (відповідно $180 \pm 8,3$ і $193,1 \pm 12,2$; $p > 0,05$), так і стромальних клітинах (відповідно $170,5 \pm 4,1$ і $166 \pm 9,7$; $p > 0,05$).

Значення Н-індексу PGR в залозистому епітелії в зразках ГЕ ($201,7 \pm 11,5$) було дещо більше аналогічного показника в залозистому епітелії незміненого секреторного ендометрію ($178,7 \pm 6,3$), але ця різниця не була достовірною ($p > 0,05$). Але що цікаво, експресія PGR за Н-індексом в клітинах строми в зразках ГЕ була в 1,7 рази більшою ніж в стромальних клітинах нормального секреторного ендометрію (відповідно $197,5 \pm 9,3$ і $116,6 \pm 3,1$; $p < 0,05$). Таким чином, при ГЕ експресія ER, як в залозистих, так і стромальних клітинах, відбувалася на рівні рецепторної активності в нормальному ендометрії в проліферативну фазу циклу, в той час, як експресії PGR в стромальних клітинах ГЕ, на відміну від експресії ER, достовірно перевищував аналогічні показники в нормальному секреторному ендометрії (рис. 1).

Промоторний вплив комплексу естроген-ER на клітинну проліферацію здійснюється через ініціацію експресії гена Cyclin D1, який змушує клітину вийти з стаціонарної G0 фази клітинного циклу і перейти в синтетичну S фазу, тобто фазу підготовки до мітозу. За отриманими нами даними, при ГЕ розподіл клітин з позитивною ПХ-реакцією до Cyclin D1 був майже таким, як і в нормальному ендометрії у здорових жінок. В стромальних клітинах морфологічних зразків ГЕ експресія Cyclin D1 виявлялася лише у поодиноких клітинах, в той час, як в залозистому епітелії позитивну ПХ-

реакцію з Cyclin D1 знайдено в 52 (51,5%) з 101 дослідженого зразка, в тому числі в 41 (40,6%) зразках позитивними на Cyclin D1 було від 10% до 15% клітин, а в 8 (7,9%) зразках позитивними було до 25% клітин.

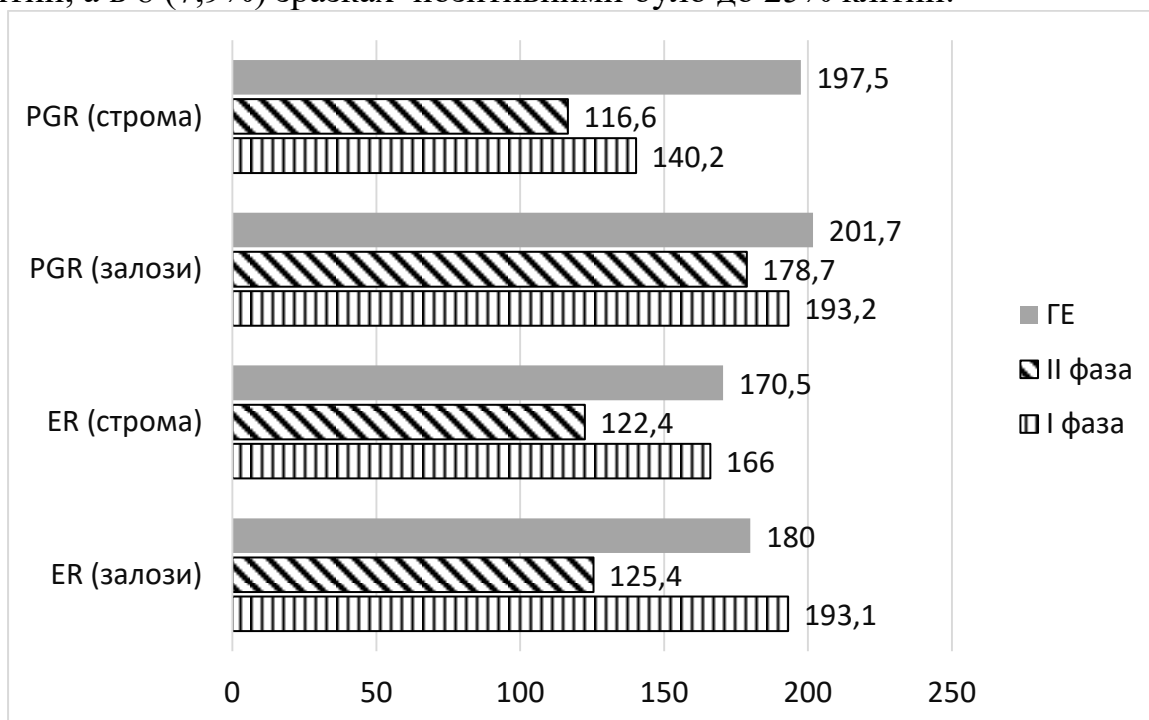


Рис.1. Показники експресії ER та PGR в клітинах нормального ендометрія (I і II фази менструального циклу) і при гіперплазії ендометрія без атипії (GE), Н-індекс

Слід відзначити, що на тлі активації експресії Cyclin D1, відповідного за ініціацію проліферації, кількість клітин залозистого епітелію з експресією білка Ki-67 при GE, за отриманими нами даними, суттєво зменшувалось у порівнянні з нормальним ендометрієм (рис. 2).

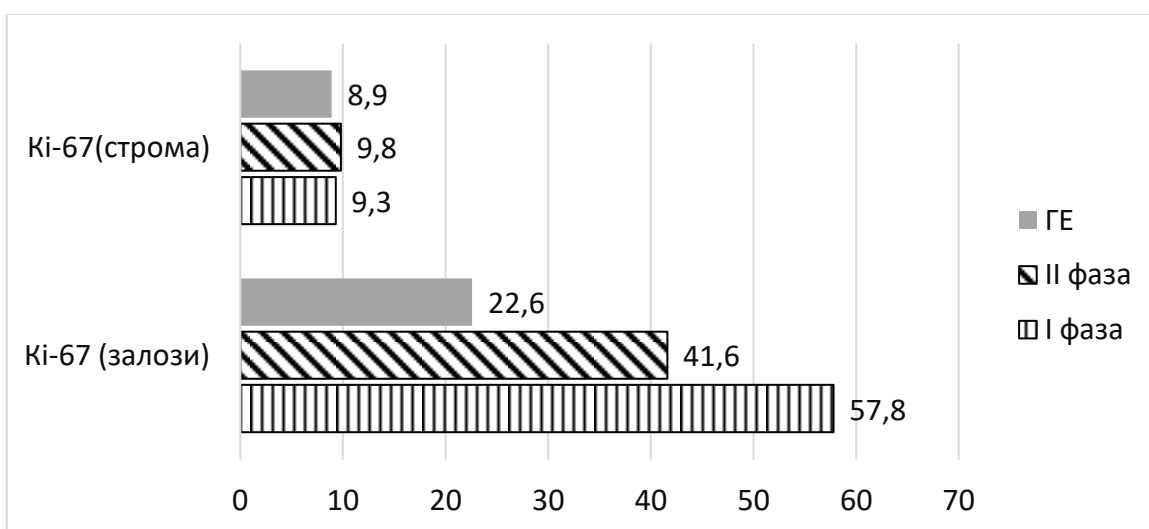


Рис.2. Показники експресії протеїну Ki-67 в клітинах нормального ендометрія (I та II фази менструального циклу) і при гіперплазії ендометрія без атипії (GE), (% позитивних клітин)

При ГЕ середні значення показника Ki-67 в залозах також були меншими відносно нормального ендометрію I фази циклу в 2,6 рази (відповідно $22,6 \pm 1,2\%$ і $57,8 \pm 3,1\%$; $p < 0,05$) і в 1,8 рази - II фази менструального циклу (відповідно $22,6 \pm 1,2\%$ і $41,6 \pm 1,7\%$; $p < 0,05$) (рис. 2). В той же час, в стромальних клітинах ендометрію ця тенденція була менш помітна і частота виявлення позитивного забарвлення клітин на антиген Ki-67 суттєво не відрізнялася між ГЕ ($8,9 \pm 0,5\%$) і нормальним ендометрієм.

Епітеліальні клітини у всіх зразках нормального ендометрію в обидві фази менструального циклу були позитивними щодо експресії трансмембранного протеїну E-cadherin, який є сигнальним глікопротеїном щодо нормального диференціювання клітин, відіграє ключову роль у підтримці нормальної адгезії в епітеліальних клітинах, стримує надмірну їх проліферацію та пригнічує процеси пухлинного переродження ендометрію шляхом контактного гальмування, оскільки при щільному контакті клітин механізми проліферації виключаються. Аналіз результатів ІГХ-реакції з E-cadherin в залозистому епітелії ендометрію у жінок з ГЕ засвідчив, що негативними на цей антиген були 17 (16,8%) морфологічних зразків. В інших 84 (83,2%) випадках нами отримано позитивне ІГХ-фарбування клітин, причому в 50 (49,5%) випадках воно було слабким, а в 34 (33,7%) – помірним.

Якщо брати до уваги, що експресія E-cadherin притаманна переважно зрілим епітеліальним клітинам ендометрію, які закінчили етап диференціювання і втратили здатність до проліферації, то отримані результати щодо позитивного статусу значної кількості зразків на E-cadherin при ГЕ найбільш ймовірно свідчать про незначне накопичення клітин з незакінченим морфогенезом, що ще раз доводить позиціювання ГЕ як доброякісної патології з незначним ризиком канцерогенезу.

Отже, за отриманими в даному дослідженні результатами експресії Ki-67, збільшення пулу клітин ендометрію при ГЕ відбувається не за рахунок підвищення активності мітозу, а внаслідок поступового накопичення клітинного матеріалу у часі, навіть за умови пригнічення процесу проліферації клітин. Такий сценарій відбувався переважно у жінок з нерегулярним менструальним циклом з затримкою менструації на 2-3 місяця.

В той же час, виявлене нами значне підвищення експресії Cyclin D1, яке не супроводжується адекватною експресією Ki-67 і E-cadherin, і відповідно, повноцінною реплікацією і сегрегацією ДНК, може свідчити про можливість появи клітин з нестабільним геномом, наслідком чого, на нашу думку, можлива поява клітин ендометрію з атиповим фенотипом, аберантним ростом або злоякісною трансформацією. Тому корекція такого клітинного фенотипу доцільна.

ГЕ вважається доброякісною патологією, при якій практикується консервативне лікування з застосуванням прогестинів, враховуючи, що прогестерон врівноважує мітогенну дію естрогенів та індукує секреторну диференціацію, внаслідок якої клітини ендометрію втрачають здібність до мітозу. Таким чином, застосування гестагенів забезпечує більш високу

швидкість регресії захворювання у порівнянні тільки із спостереженням. Але на сьогоднішній день ні доза, ні графік прийому гестагенів, не є стандартизованими в опублікованих дослідженнях, так само, як і клінічні або гістологічні ознаки, що передбачають ефективність лікування гестагенами та довготривалу відсутність рецидиву.

Нами було проведено обстеження і вивчено катамнез 101 жінки з підтвердженим гістологічним діагнозом ГЕ (II група), які протягом 6 місяців після біопсії ендометрію отримували гестагени, в залежності від виду яких вони були розподілені на 2 підгрупи. До Па підгрупи було включено 47 жінок, які отримували пероральну форму мікронізованого прогестерону в безперервному режимі (200 мг на добу), до Пб підгрупи – 54 жінки, які таким же чином отримували дидрогестерон (20 мг на добу). Середній вік жінок Па підгрупи склав $46,7 \pm 1,1$ років, в Пб підгрупі - $47,3 \pm 1,3$, тобто достовірно не відрізнявся у групах. У якості контролю було залучено 30 морфологічних зразків незміненого ендометрію, отриманих у жінок відповідного віку.

Контрольне гістологічне дослідження біоптатів ендометрію, отриманих через 6 місяців використання гестагенів, показало позитивний результат лікування у 35 (74,5%) пацієток Па підгрупи і у 44 (81,5%) пацієток Пб підгрупи, тобто, частота позитивних результатів у жінок, які приймали пероральні форми мікронізованого прогестерону або дидрогестерон, достовірно не відрізнялась

У той же час, персистенція ГЕ на тлі терапії гестагенами протягом 6 місяців була виявлена у 12 (25,5%) пацієток, які приймали мікронізований прогестерон (Па підгрупа) і у 10 (18,5%) пацієток, які приймали дидрогестерон (Пб підгрупа). Відсутність ефекту від застосування гестагенів в терапії ГЕ у жінок досліджених груп, було підставою для зміни терапії і їм у якості другої лінії терапії було призначено агоністи ГнРГ на 6 місяців з позитивним морфологічним результатом лікування після завершення курсу терапії.

Терапевтичні ефекти гестагенів пов'язані, як відомо, з їх біологічним впливом на прогестеронзалежні гени, які контролюють клітинний розподіл і диференціювання. Кульмінаційним кроком на цьому сигнальному шляху є зв'язок гестагенів з відповідним ядерним рецептором (PGR). Тому нами було проведено аналіз результатів дослідження експресії ядерних PGR в зразках ендометрію, отриманих на етапі скринінгу перед початком лікування у 28 жінок, які отримали позитивний результат лікування гестагенами і у 22 – з негативним морфологічним результатом.

Нами було з'ясовано, що в ендометрії жінок з ГЕ, резистентних до терапії гестагенами (рис. 3 і 4), експресія PGR в клітинах залоз ($50,8 \pm 0,7$) і стромі ($47,3 \pm 0,8$) була істотно нижче, ніж в відповідних структурах ендометрію жінок з ГЕ з позитивним результатом терапії гестагенами (відповідно $183,7 \pm 3,1$ і $166,4 \pm 2,3$; $p < 0,05$), а також, в порівнянні з незміненим проліферативним (відповідно $193,2 \pm 8,5$ і $178,7 \pm 6,3$; $p < 0,05$) та секреторним (відповідно $140,2 \pm 4,4$ і $116,6 \pm 3,1$; $p < 0,05$) ендометрієм. Таким чином, резистентність ГЕ до впливу гестагенів, виявленої нами у 12 пацієток з Па

підгрупи і 10 з Ів підгрупи може бути пояснена низькою експресією PGR в клітинах ендометрію ще до початку лікування.

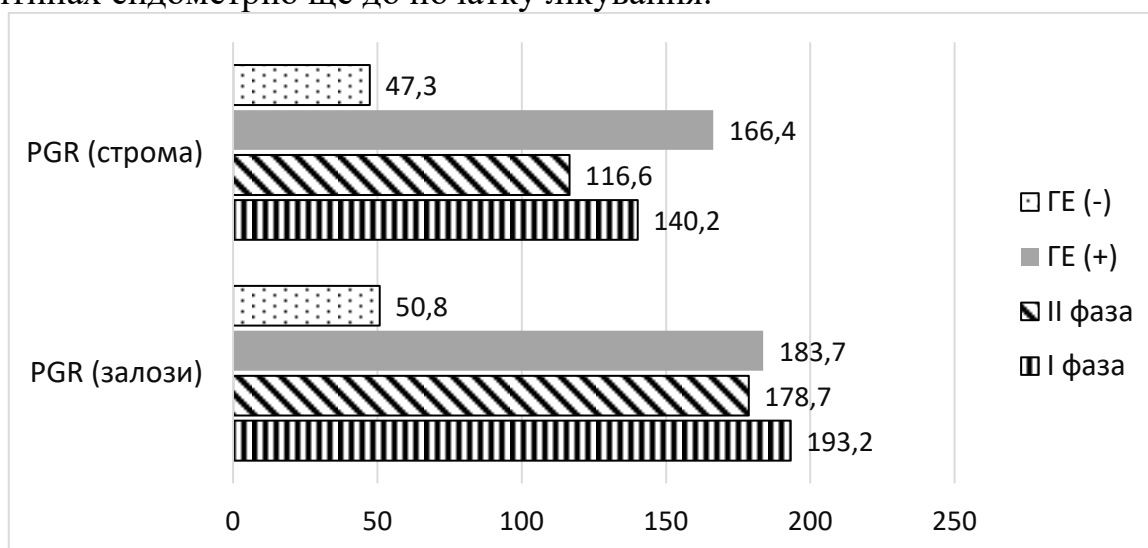


Рис.3. Показники експресії PGR в клітинах ендометрія при чутливій до гестагенів (ГЕ +) та гормонорезистентній (ГЕ -) формах гіперплазії ендометрія без атипії (ГЕ) у порівнянні з нормальним ендометрієм (I і II фази менструального циклу) за Н-індексом

Це демонструють також результати дослідження експресії клітинами ендометрію трансмембранного глікопротеїна Е-кадгерина, який притаманний переважно зрілим епітеліальним клітинам, які закінчили етап диференціювання під впливом прогестерону. Нами було з'ясовано, що в контрольних зразках ендометрію 22 жінок з негативними результатами лікування ГЕ у 19 випадках (86,4%) була відсутня експресія E-cadherin і лише у 3 (13,6%) випадках клітини демонстрували слабку його експресію.

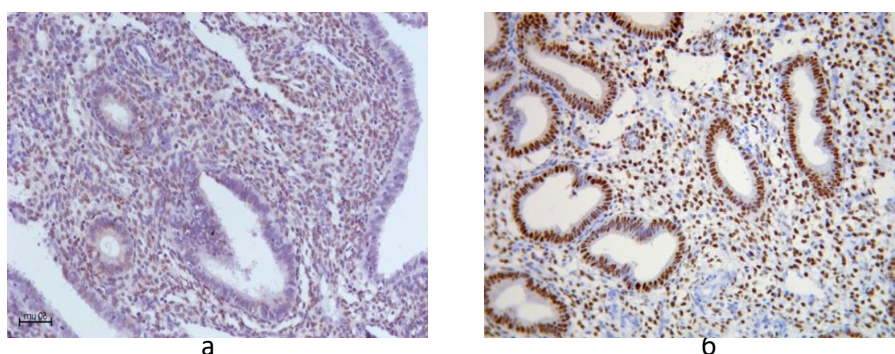


Рис.4. Експресія PGR в клітинах ендометрія: а) при гормонорезистентній (ГЕ -) та б) чутливій до гестагенів (ГЕ +) формах гіперплазії ендометрію без атипії.

На відміну від цієї когорти пацієнтів, у 79 жінок з ГЕ, позитивною до терапії гестагенами, експресія E-cadherin в залозистому епітелії визначалась у більшості зразків ендометрія, вона була слабкою в 32 (40,5%) та помірною в 34 (43,1%), але негативною - лише в 13 (16,4%) зразках ендометрія (рис. 5). Таким чином, можна констатувати, що у гестаген-резистентному ендометрії

були майже відсутні біологічні реакції клітин, які ми очікуємо при призначенні гестагенів для лікування ГЕ.

Проведене дослідження довело, що вид гестагенів не має суттєвого значення в редукції проліферації ендометрію, позитивний результат був досягнутий у більшості хворих при застосуванні як мікронізованого прогестерону, так і його синтетичного аналогу дидрогестерону.

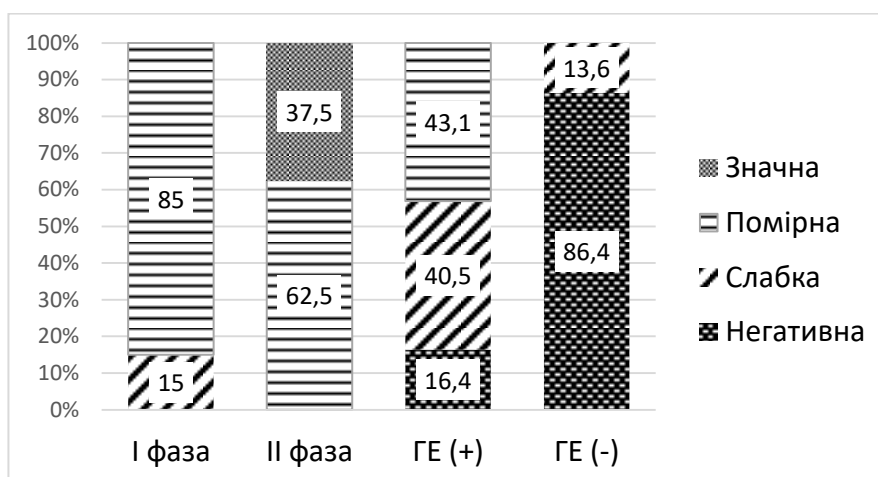


Рис.5. Показники експресії E-cadherin в клітинах ендометрія при гормонорезистентній (ГЕ -) та чутливій до гестагенів (ГЕ +) формах неатипової гіперплазії ендометрія у порівнянні з нормальним ендометрієм (I і II фази менструального циклу) (% клітин)

За отриманими нами результатами визначення експресії PGR та E-cadherin в залозистому епітелії ендометрію, можна констатувати, що в досягненні терапевтичного ефекту лікування ГЕ з застосуванням гестагенів не має суттєвого значення які вони за фармакологічним походженням, але призначення їх у якості лікування ГЕ у жінок з низькою експресією PGR в залозистому епітелії ендометрію недоцільне.

Заслуговує також уваги клініко-морфологічні результати різних режимів застосування гестагенів у жінок репродуктивного віку з ГЕ. Нами було з'ясовано, що у жінок з позитивним статусом експресії PGR ($H > 100$), безперервний прийом жінками гестагенів не мав переваги перед схемою їх застосування лише у другу фазу менструального циклу, оскільки в обох випадках при проведенні імуногістохімічної реакції з клітинними антигенами в контрольних зразках ендометрія після закінчення курсу терапії відбулося підвищення рівня експресії E-cadherin, а також майже в 5,6 разів зросла кількість клітин з експресією гена-супресора p21 ($p < 0,05$), який мав зворотну кореляцію з експресією клітинами ендометрія гена Cyclin D1 і Ki-67 (рис.6). Якщо, як відомо, роль гена-супресора p21 полягає в обмеженні ініціації гена Cyclin D1 клітинного розподілу в циклі мітозу, то механізми впливу гестагенів на проліферативний ендометрій у жінок з ГЕ більш складні і багатокомпонентні, ніж вважалося раніше.

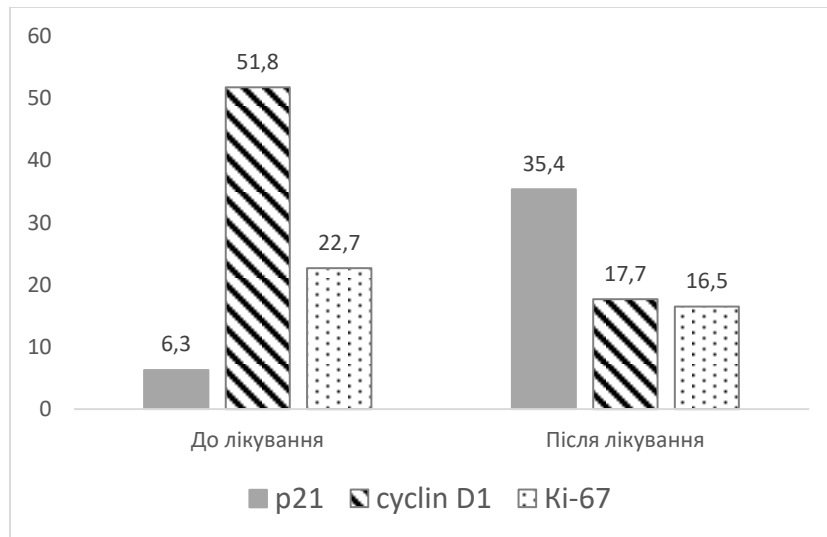


Рис. 6. Показники експресії p21, cyclin D1 і Ki-67 до і після лікування гестагенами у жінок з ГЕ

Підводячи підсумки отриманих результатів можна констатувати, що запропоновані нами підходи до діагностики і терапії ГЕ будуть сприяти покращенню надання медичної допомоги при цьому захворюванні у жінок репродуктивного віку.

ВИСНОВКИ

1. Доведено доцільність визначення рецепторного стану ендометрію перед початком призначення лікування ГЕ з застосуванням гестагенів. Доведено, що низька експресія рецепторів до прогестерону в ендометрії жінок з ГЕ, свідчить про імовірну гормонорезистентність і призначення гестагенів у якості першої лінії терапії у таких жінок не є доцільним у зв'язку з відсутністю умов для молекулярної взаємодії їх з прогестеронзалежними генами клітин ендометрію.

2. Визначено, що позитивний ефект гестагенів в лікуванні жінок з ГЕ пов'язаний з активацією гена-супресора p21 і гальмуванням експресії гена Cyclin D1, відповідального за ініціацію мітозу в клітинах ендометрію, а також стимулюванням диференціювання клітин і втратою їх здатності до проліферації, про що свідчило підвищення рівня експресії глікопротеїна міжклітинної адгезії E-cadherin і зменшення кількості клітин з позитивною ІГХ-реакцією на Ki-67 внаслідок лікування.

3. На підставі отриманих результатів дослідження удосконалено діагностику і індивідуальний підхід до застосування гестагенів в лікуванні жінок з ГЕ з урахування особливостей рецептивності ендометрію.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення експресії прогестеронових рецепторів (PGR) в ендометрії дає можливість заздалегідь передбачити позитивний або негативний результат терапії при вирішенні питання застосування гестагенів у жінок з ГЕ. Призначення будь-якої форми гестагенів у якості першої лінії лікування ГЕ у жінок з низькою експресією PGR ($H < 100$) в залозистому епітелії

ендометрію недоцільне і потребує застосування інших супресивних засобів (агоністи ГнРГ, абляція ендометрію).

2. Застосування гестагенів у другу фазу менструального циклу у жінок репродуктивного віку з позитивним PGR статусом також ефективно, як і безперервний прийом гестагенів протягом 6 місяців, оскільки не супроводжуються збільшенням частоти рецидивів захворювання протягом трьох років після встановлення діагнозу і лікування, але має кращий профіль безпеки.

3. Для лікарів практичної ланки охорони здоров'я запропоновано алгоритм діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів у жінок з ГЕ в репродуктивному періоді, які дозволяють підвищити ефективність лікування.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хасхачих Д.А. Значення експресії рецепторів прогестерона (PG-F і PG В) як предикторів рецидиву гіперплазії ендометрія після терапії з використанням прогестинів /Д.А. Хасхачих, Г.О. Кукіна, О.В. Гапонова и др. //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. –2020. - Випуск 2 (46). - С. 71-76. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання основних розділів статті, підготовка до друку).*

2. Громова О.Л. Епігенетичний профіль проліферації ендометрію при різних морфотипах гіперплазії / О.Л. Громова, В.О. Потапов, Д.А. Хасхачих, О.П. Фінкова, О.В. Гапонова, Г.О.Кукіна, К.В. Пеннер //Репродуктивна ендокринологія. Науково-практичний медичний журнал. – 2021. – Т.57, №1. – С. 2-12. DOI 10.18370/2309-4117.2021.57.68-78. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання основних розділів статті, підготовка до друку).*

3. Gromova O.L. Immunohistochemical markers of endometrial proliferation activity in premenopausal women with normal menstrual cycle /O.L. Gromova, V.O. Potapov, D.A. Khaskhachykh , O.P. Finkova, O.V. Haponova, H.O. Kukina, K.V. Penner //Світ медицини та біології. –2021 –№ 1 (75) –С. 43-46. DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-42-46. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, статистична обробка даних, написання основних розділів статті, підготовка до друку).*

4. Громова О.Л. Аналіз причин неефективності гормонотерапії гіперплазії ендометрія без атиpii у жінок в пременопаузі/ О.Л.Громова, В.О. Потапов, Д.А. Хасхачих, О.В. Гапонова, Г.О. Кукіна //Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 4 – С. 625-631. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-03. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, виконання розділів дослідження, написання статті, підготовка до друку).*

5. Громова О.Л. Рецепторний статус ендометрію при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку /О.Л. Громова, В.О. Потапов, Д.А. Хасхачих, О.В. Гапонова, Г.О. Кукіна //Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2021. – Т. XI, № 1(39) –С. 33-38. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5. *(Здобувачем проведено опрацювання результатів дослідження, написання основних розділів статті, підготовка до друку).*

6. Хасхачих Д.А. Таргетний підхід в терапії гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку / Г.О.Кукіна, О.В. Гапонова, К.В. Пеннер, І.С. Гарагуля //Научный взгляд в будущее.- 2020.- 1 (19) – С.114-120. *(Здобувачем проведено опрацювання результатів дослідження, написання основних розділів статті, підготовка до друку).*

7. Хасхачих Д.А. Диференціальний спосіб терапії гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку /Д.А.Хасхачих , В.О.Потапов, Г.О. Кукіна, О.О. Гапонова, К.В. Пеннер, О.Л. Громова. Деклараційний патент на корисну модель № 144480 України, 2020. Опубл. Бюл. № 19 *(Вклад здобувача – аналіз літератури, виконання частини дослідження, опрацювання результатів дослідження).*

8. Потапов В.О. Спосіб лікування гіперпроліферативних станів органів малого тазу / В.О.Потапов, О.В. Грищенко, М.В. Медведєв, Ю.В. Донська, П.І. Польщіков, В.І. Івах, О.П. Фінкова, О.В. Гапонова, Т.А. и др. //Деклараційний патент на корисну модель №85891 України, 2013. Опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23 *(Вклад здобувача – аналіз літератури, виконання частини дослідження, опрацювання результатів дослідження).*

АНОТАЦІЯ

Гапонова О.В. Нові підходи до діагностики, вибору і прогнозу ефективності терапії гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку. – Рукопис.

Дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. - Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2021.

В роботі представлено ретроспективний аналіз організаційних заходів та недоліків спостереження за 822 жінками з ГЕ, а також узагальнені результати вивчення наслідків лікування гіперплазії ендометрія (ГЕ) у 101 жінки репродуктивного віку з застосуванням гестагенів. Визначено ключові молекулярно-генетичні механізми (Ki-67, Cyclin D1, p21, E-cadherin), які обумовлюють позитивний або негативний ефект гестагенів, обґрунтовано молекулярні критерії гормонорезистентних форм ГЕ, при яких застосування гестагенів недоцільно. Проведено порівняльний аналіз ефективності гестагенів для лікування ГЕ при різних режимах застосування.

Запропоновано алгоритм діагностики, прогнозування і підходів до лікування ГЕ з урахуванням особливостей фенотипу ендометрія.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію, імуногістохімічне дослідження, проліферація і диференціювання клітин, рецептори, терапія.

АННОТАЦИЯ

Гапонова О. Новые подходы к диагностике, выбору и прогнозу эффективности терапии гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. - Рукопись.

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, 2021.

В работе представлены ретроспективный анализ организационных мероприятий и недостатков наблюдения за 822 женщинами с гиперплазией эндометрия (ГЭ), а также обобщенные результаты изучения последствий лечения ГЭ в 101 женщины репродуктивного возраста с применением гестагенов. Определены ключевые молекулярно-генетические механизмы (Ki-67, Cyclin D1, p21, E-cadherin), которые обуславливают положительный или отрицательный эффект гестагенов, обоснованно молекулярные критерии гормонорезистентных форм ГЭ, при которых применение гестагенов нецелесообразно. Проведен сравнительный анализ эффективности гестагенов для лечения ГЭ при различных режимах применения.

Предложен алгоритм диагностики, прогнозирования и подходов к лечению ГЭ с учетом особенностей фенотипа эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, иммуногистохимическое исследование, пролиферация и дифференцировка клеток, рецепторы, терапия

SUMMARY

Garponova O. New approaches to diagnosis, selection and prognosis of the effectiveness of therapy for endometrial hyperplasia in women of reproductive age. - Manuscript.

Dissertations for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2021.

The paper represents analysis of clinical data of 892 women with the pathology of endometrium in accordance with the results of the histological examination of biopsy samples, including 403 cases of endometrial hyperplasia without atypia (HE) in women of the reproductive age (RA) as well as generalized results of the immunohistochemical examination (IHC) of endometrium samples (Ki-67, Cyclin D1, p21, ER, PGR, E-cadherin) before and after treating HE of 101 women of reproductive age with the administration of gestagens.

It has been determined that in RA women in the interval from 36 to 45 years old GE occurred most frequently – 29.6% (2.6% in the period up to 25 years old and 13% in the period from 26 to 35 years old). 403 women suffered instrumental ablation of endometrium, 134 of them were treated with gestagens, 269 of them were not prescribed gestagens. In 78 (58.2%) females, after treatment with gestagens, a persistent regression of HE was observed according to the results of a 3-year follow-up catamnesis, and in 56 (41.8%) women a relapse of HE was diagnosed. In females who did not receive medical treatment, the relapse was observed in 167 (60.2%); without a relapse – 107 (39.8%) for the same period of time.

The results of the immunohistochemical study of the cell cycle markers in the endometry of women with positive and negative results of gestagen therapy (micronized progesterone, dydrogesterone) showed that in the endometriosis of women with HE resistance to gestagen therapy, the expression of PGR in gland cells (50.8 ± 0.7) and stroma (47.3 ± 0.8) was significantly lower than in the corresponding structures of endometrium of women with HE with a positive result of the gestagen therapy (183.7 ± 3.1 and 166.4 ± 2.3 ; $p < 0.05$ respectively),

moreover, in comparison with unchanged proliferative (193.2 ± 8.5 and 178.7 ± 6.3 ; $p < 0.05$ respectively) and secretory (140.2 ± 4.4 and 116.6 ± 3.1 ; $p < 0.05$ respectively) endometrium. It has been proven that in 86.4% endometrial samples of females with resistance to gestagens, E-cadherin expression was not determined, and only 13.6% cases of the samples manifested its weak expression which testifies to the presence of a small number of cells with differentiation under the influence of gestagens. The conclusion was made that the resistance of HE to the infusion of gestagens could be explained by the low expression of PGR in the cells of endometrium even before the treatment and in such cases the administration of gestagens in women with HE is not reasonable.

It has been determined that the positive effect of gestagens in the treatment of women with HE is connected with the activation of the suppressor gene p21 and inhibition of the expression of the Cyclin D1 gene, which is responsible for the initiation of mitosis in endometrial cells, as well as stimulation of the differentiation of cells and the loss of the proliferation ability which was supported by the increase in the expression of the glycoprotein of the intercellular adhesion E-cadherin and the decrease in the number of cells with a positive IHC reaction to the Ki-67 in response to treatment. The carried out examination has also proven that the type of gestagen is not of significant importance in the reduction of the proliferation of endometrium from with PGR (+) in patients with HE, a positive result was achieved due to the administration of the micronized progesterone as well as its synthetic analog dydrogesterone

Key words: endometrial hyperplasia, immunohistochemical study, cell proliferation and differentiation, receptors, therapy

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – атипова гіперплазія ендометрію
 АМК – аномальні маткові кровотечі
 GE – гіперплазія ендометрію без атипії
 ГнРГ – гонадотропін-релізинг гормон
 ІГХ – імуногістохімічний
 PE – рак ендометрію
 УЗД – ультразвукове дослідження
 Cyclin D1 – кіназозалежний циклін
 E-cadherin – трансмембранний глікопротеїн
 ER – рецептори до естрогену
 PGR - рецептори до прогестерону
 p21 – ген-супресор