

## ПРОЛІФЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЮ ТА МЕТОДИ ЙОГО ОЦІНКИ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

lanaris@mail.ru

Дослідження виконане згідно з програмою НДР кафедри акушерства та гінекології №1 «Молекулярно-генетичні та екологозалежні механізми розвитку пухлин репродуктивної системи: шляхи удосконалення діагностики, лікування і профілактики», № держ. реєстрації 0102U006588.

**Вступ.** У структурі гінекологічної патології гіперплазія ендометрію (ГЕ) становить від 10 до 50% і захворюваність неухильно зростає [1, 5]. Найбільш часто ГЕ виявляють у жінок у віці 45-55 років. ГЕ відрізняється схильністю до тривалого рецидивуючого перебігу, на тлі якого можуть виникати злоякісні ураження слизової оболонки матки, особливо при відсутності лікування. Доведено, що у 80% хворих на тлі гіперплазії ендометрія виникає ендометріодна аденокарцинома. Частота малігнізації варіює від 3% до 29% в залежності від форми ГЕ; в постменопаузі ризик малігнізації значно зростає [1, 2].

Основною причиною розвитку ГЕ є тривала дія підвищених концентрацій естрогенів. До надлишкової естрогенної стимуляції можуть призводити наступні патологічні стани: функціональні та органічні зміни в яєчниках (персистенція і атрезія фолікулів, синдром полікістозних яєчників, естрогенсекретуючі пухлини та ін.), ожиріння, порушення функції щитовидної залози (гіпотиреоз), порушення функції печінки, тривала терапія естрогенами [2, 7, 9].

Гіперестрогенія сама по собі не може бути безпосередньою причиною виникнення раку ендометрія. Однак високі концентрації естрогенів стимулюють проліферативний потенціал клітин, регулюють процеси ангіогенезу, знижують здатність клітин до репарації ДНК і протипухлинний імунітет. Таким чином, при патологічних станах, що супроводжуються гіперестрогенією, створюються сприятливі умови і передумови для пухлинної трансформації ендометрія. Для розвитку вираженої проліферації ендометрія поряд з іншими факторами суттєву роль відіграє фактор тривалості естрогенного впливу [2, 7].

ГЕ вважається не тільки естрогензалежним захворюванням. У розвиток і прогресування даного патологічного стану залучені безліч різноманітних факторів, таких як аномальна експресія маркерів апоптозу, цитокінів, факторів росту і компонентів екстрацелюлярного матриксу, що часто мають місце при наявності хронічного запального процесу в ендометрії [1, 9, 11].

Питання про ризик розвитку злоякісної трансформації ГЕ як і раніше залишається відкритим. Ступінь ризику малігнізації різних варіантів ГЕ визначається морфологічним станом ендометрію і залежить в першу чергу від вираженості клітинного атипізму і меншою мірою від віку, стану яєчників, супутніх ендокринних захворювань та ін.

В даний час, відповідно до морфологічної класифікації ВООЗ, прийнятої в 1994 р, переглянутої і залишеної без змін у 2003 р в Ліоні, виділяють просту і комплексну гіперплазію ендометрія без атипії і просту і складну атипову гіперплазію ендометрію. Гіперплазія ендометрію (ГЕ) являє собою патологічні зміни структури і функції слизової оболонки тіла матки обумовлене порушенням балансу між процесами проліферації та апоптозу в епітеліальних і стромально компонентах ендометрію. Виділяють чотири гістологічних варіанти ГЕ: проста гіперплазія ендометрію (ПГЕ), комплексна (складна, аденоматозна) гіперплазія ендометрію (КГЕ), проста атипова гіперплазія ендометрію, комплексна (складна) атипова гіперплазія ендометрію [13].

Діагностика різних гістологічних варіантів ГЕ представляє певні труднощі, у зв'язку з відсутністю об'єктивних морфологічних критеріїв верифікації різних її форм [1, 2, 7, 10]. Існує точка зору, що класифікація ВООЗ не цілком відповідає сучасним уявленням про клініко-морфологічних особливостях передракових захворювань і раку ендометрія. Зокрема в ній взагалі ігнорується ймовірна роль дендритних клітин у детермінації проліферативного потенціалу ендометрію [8, 12].

**Метою дослідження** була оцінка процесів патоморфозу та взаємозв'язок між факторами апоптозу та функціональним станом дендритних клітин в ендометрії жінок, що страждають на гіперпластичні процеси ендометрію.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведені на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету. Дослідження виконане в 2010-2011 рр. на базі обласної клінічної лікарні (м. Одеса). Комплексно обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів регламентованих наказами МОЗУ №582 від 15.12.2003 та №676 від 31.12.2004 [3, 4] 50 жінок з гіперпластичними процесами ендометрію, в тому числі 25 – з простою гіперплазією та

25 – з атипovou залозисто-кистозною. Середній вік обстежених склав  $33,6 \pm 0,8$  років. В якості контролю обстежені 20 практично здорових жінок того ж віку.

Експресію активаційних маркерів CD16+CD56+, CD1a, CD85k та CD123 на поверхні лімфоцитів вивчали методом проточної цитофлуориметрії за допомогою приладу «FACScan» фірми «Becton Dickinson» і набору прямих моноклональних антитіл і ізотіпічних контролів цієї ж фірми.

Визначення вмісту CD рецепторів в біоптатах ендометрію проведено імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл LIR, Dardilly (Франція) до CD56(+), CD83(+), CD1a(+). Матеріал для досліджень одержували шляхом виконання біопсії слизової оболонки тіла матки пацієнток за 2-3 дні до передбачуваного терміну менструації кюреткою типу Пайпель або фракційного лікувально-діагностичного вишкрябування слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу.

Зіскрібки з порожнини матки з незмінним ендометрієм в різні фази менструального циклу і гістологічні зрізи хворих з гіперплазією ендометрію досліджували імуногістохімічним методом. З фіксованих в нейтральному формаліні і залитих в парафін шматочків тканини робили зрізи товщиною 4-5 мкм і поміщали по 3-4 на стекла, покриті полі-Е-лізином, або оброблені розчином яєчного альбуміну. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, методом ОКГ (помаранчевий, червоний, блакитний) для виявлення дезорганізації сполучної тканини, пікрофуксиновою сумішшю по Ван-Гізон для виявлення ступеня розвитку склерозу, Шифф-йодною кислотою (ШИК-реакція) для виявлення нейтральних і кислих муко-полісахаридів.

Виявлення тканинних антигенів проводили авідин-біотиновим методом, в якому біотинізовані вторинні антитіла реагують з відповідними молекулами пероксидазного-кон'югованого стрептовідіна. Метод має високу чутливість і дозволяє візуально виявити місця розташування антигенів. При постановці імуногістохімічної реакції використовували універсальний пероксидазний DAKO LSAB + kit (Dako corporation USA). Експресія антиапоптозного білка BCL-2 і проапоптозного білка BAX спостерігалася в цитоплазмі клітин, відрізнялася за інтенсивністю фарбування. Оцінка результатів дослідження виражалася у балах: 0 – відсутність реакції, 1 – слабка реакція, 2 – помірна реакція, 3 – сильна реакція.

Статистична обробка одержаних результатів проведена методами дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10.0 [6].

**Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих з гіперплазією ендометрія перебіг захворювання був стереотипний. Менометрорагії спостерігалися у 20 (80,0%) жінок I групи та у 21 (84,0%) II групи, гіперполіменорея й альгоменорея спостерігалися відповідно у 32,0% та 36,0% пацієнток I та II групи. Тривале (більше 5 років) носіння ВМС відзначали 6 (24,0%) жінок I групи та 4 (16,0%) – II групи, більше трьох штучних абортів в анамнезі було

zareєстровано у 9 (36,0%) хворих з простою залозистою гіперплазією ендометрію та 10 (40,0%) з атипovou гіперплазією. Обтяжений за онкопатологією спадковий анамнез відзначався у 12 (48,0%) пацієнток I групи, у 11 (44,0%) – II групи, та у 3 (15,0%) у групі контролю. Статистично значущі відмінності між пацієнтками I та II групи були відсутні ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні субпопуляцій лімфоцитів встановлено, що найбільш характерними феноменами зміни імунограми були підвищення вмісту природних кілерів (CD16+CD56+) до  $13,2 \pm 0,6\%$  у пацієнток II групи та до  $11,3 \pm 0,8\%$  – I групи, при тому що в контролі даний показник не перевищував  $9,4 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ). Крім того, для пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрію була характерна зміна співвідношення Т-супресорів та цитотоксичних клітин –  $0,8 \pm 0,05\%$  у I групі,  $0,9 \pm 0,08\%$  – у II групі та  $1,3 \pm 0,1\%$  у контролі ( $p < 0,05$ ). Водночас спостерігалася збіднення популяції CD1a та зростання популяції клітин CD85 і CD123, відповідно – до  $0,6 \pm 0,03\%$  та до  $9,20 \pm 0,9\%$  й  $4,4 \pm 0,5\%$  – у I групі,  $0,7 \pm 0,05\%$  та до  $9,12 \pm 0,8\%$  й  $4,3 \pm 0,4\%$  – у II групі. У контролі кількість CD1a+клітин складала  $1,2 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,05$ ), CD85 –  $7,1 \pm 0,4\%$ , CD123 –  $3,9 \pm 0,4\%$  ( $p > 0,05$ ).

У здорових жінок у ранню стадію фази проліферації (5-7 день менструального циклу) ендометрій тонкий з розкиданими, вузькими і прямими залозами, які рівномірно розташовуються у вільній стромі, що складається з ветереноподібних клітин. Залози мають вигляд прямих або злегка звивистих трубочок з вузьким просвітом. На поперечному розрізі контури залоз округлі або овальні. Епітелій залоз однорядний низький, призматичної форми з маленькими, округлими, або овальними інтенсивно забарвленими з ущільненими хроматином ядрами, що розташовуються біля основи клітини. Цитоплазма базифільна і гомогенна. Апікальний край епітеліальних клітин рівний, чітко окреслений.

Гістологічна будова незміненого ендометрію в середню стадію проліферації (8-10 день) була наступною. Залози прямі і злегка звивистих, у зв'язку з їх подовженням, епітеліальні клітини високі призматичні. Ядра епітеліальних клітин місцями розташовані на різних рівнях, трохи укрупнені або більше збільшені в порівнянні з ранньою стадією проліферації, овальної форми, менш інтенсивно фарбуються і в деяких з них містяться дрібні ядрця, часто спостерігаються мітози.

У пізню стадію фази проліферації (11-14 день) при забарвленні гематоксиліном і еозином залози мають більш виражену звивистість, ніж у середній стадії, їх просвіт дещо розширено. Епітелій залоз високий, призматичний, апікальні краю клітин рівні, чіткі. У результаті інтенсивного ділення і збільшення кількості епітеліальних клітин, ядра їх знаходяться на різному рівні. Таким чином, епітелій, що вистилає залози, стає псевдомногоядерним за рахунок розташування ядер на різних рівнях. Ядра збільшуються в розмірах, стають овальної форми, містять дрібні ядрця, які добре візуалізуються, мітози часто

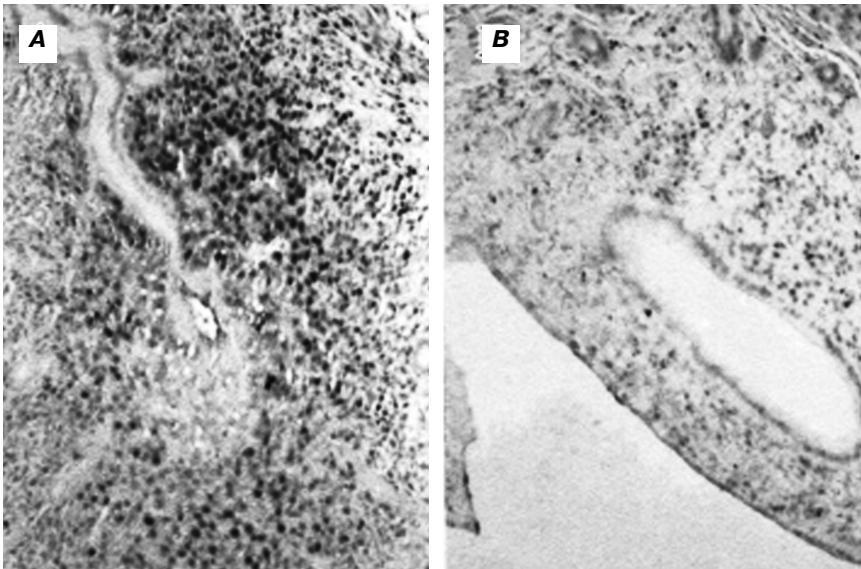


Рис. Експресія маркерів апоптозу у жінок II групи (а – bcl-2, б – BAX).

Об. 10, ок. 20.

зустрічаються. Цитоплазма епітеліальних клітин стає бідною. Наприкінці фази проліферації в епітеліальних клітинах деяких залоз виявляються субнуклеарні вакуолі.

У порівнянні з попередніми описами, в ранню стадію секреції (15-18 день) залози ендометрію більш покручені, просвіт їх розширений. В епітелії залоз видно субнуклеарні вакуолі. Ядра, відтіснені вакуолями в центральні відділи клітин. Форма ядер округла. Цитоплазма клітин базофільна. Мітози зустрічаються рідко.

Основні морфологічні характеристики незміненого ендометрію в середню стадію фази секреції (19-23 день) були наступними. Епітелій залоз в середню стадію фази секреції однорядний, більша частина ядер розташовується в базальній частині епітеліальних клітин. Всі ядра округлі, світлі, пухирчастих. Апікальний відділ епітеліальних клітин ставали куполоподібним. Просвіти залоз розширюються, їхні стінки стають складчасті. Епітелій залоз однорядний, з базально-розташованими ядрами. У результаті інтенсивної секреції клітини низькі, їх апікальні краю нечітко виражені, як би з зазублинами. У просвіті залоз визначався секрет. У пізню стадію фази секреції (24-28 день) було посилено складчастість стінок залоз, вони мають різко виражені зірчасті обриси на поперечному зрізі і пилковидні – на поздовжньому зрізі. Ядра деяких епітеліальних клітин залоз з явищами пікнозу.

Натомість при атипівій гіперплазії ендометрію відзначалися наступні зміни у фазу проліферації. Залозистий компонент значно переважав над стромальним. Залози щільно притиснуті один до одного, розділяються вузькими сполучнотканинними прошарками, звіти, мають численні розгалуження, їх

обриси неправильні, звивисті, фестончатого внаслідок сосочкових виростів, що вдаються в просвіт залоз. Клітини, що вистилають залози, набували великі розміри, головним чином за рахунок збільшення цитоплазми, яка може бути базофільною, світлої напівпрозорої, а іноді, набуває еозинофільну забарвлення. Ядра клітин великі овальні або видовжені, з чітко вираженими грудочки хроматину і великими ядерця, блідо фарбуються. Полярність розташування ядер порушена.

При простій гіперплазії відзначалося переважання залозистого компоненту, без порушення полярності розташування ядер у фазу проліферації. При цьому було

відсутнє помітне тісне розташування залоз. Залози округлі і різноманітні за величиною. Поряд з залозами дрібного калібра, зустрічаються в різному співвідношенні великі й кистоподібно розширені залози. Залози вистелені високопризматичним епітелієм з багаторядно розташованими ядрами і чітко окресленим апікальним краєм клітин. Ядра овальні або дещо витягнуті, сигароподібні, багаті на хроматин. Цитоплазма є базофільною, секрет в ній зазвичай відсутній, хоча в протоках залоз може міститися невелика кількість слизу, забарвлюється муцікарміном. У залозистих і стромальних клітинах часто зустрічаються фігури мітозу, що свідчить про активну проліферацію як залозистих, так і стромальних елементів.

Описані зміни були тісно пов'язані із зміною абсолютної кількості та співвідношення зрілих та незрілих дендритних клітин. При імуногістохімічному дослідженні біопатів ендометрію жінок, хворих на просту та атипівую гіперплазію (табл.), встановлено, що дендритні клітини CD56(+) та CD83(+). демонстрували високий рівень експресії. Відмінності з контролем були достовірними в II групі ( $p < 0,05$ ).

Водночас встановлено, що ступінь експресії факторів bcl-2 та BAX була слабкою або помірною (1-2+, рідше 3+) у жінок з атипівую гіперплазією

Таблиця

**Експресія маркерів антигенпрезентуючих клітин у хворих на гіперпластичні процеси ендометрію**

Показники	Проста гіперплазія	Атипівая гіперплазія	Контроль
CD1a(+)	1,3±0,2	2,2±0,2*	0,9±0,1
CD56(+)	1,5±0,2	1,9±0,2*	1,3±0,1
CD83(+)	1,6±0,1	2,1±0,2*	1,2±0,1

Примітка: \* – відмінності з контролем є достовірними ( $p < 0,05$ ).

ендометрію та негативною – у здорових жінок й жінок з простою гіперплазією ендометрію (рис.).

При цьому рівень експресії маркерів апоптозу у II групі корелював ( $r=0,54$ ) із вираженістю експресії дендритних клітин. Це свідчить про суттєву роль функціонального стану дендритних клітин в регуляції клітинної проліферації. Ймовірним механізмом реалізації цієї функції дендритних клітин може бути стимуляція через систему цитокінового каскаду.

### Висновки.

1. Дендритні клітини в ендометрії хворих на атипову гіперплазію жінок демонструють достовірно більш високий рівень експресії у порівнянні із здо-

ровими жінками та хворими на просту гіперплазію ендометрію.

2. Проліферативний потенціал ендометрію збільшується пропорційно до збільшення співвідношення зрілих та незрілих дендритних клітин в ендометрії.

3. Рівень експресії маркерів апоптозу у пацієнок з атиповою гіперплазією ендометрію корелює ( $r=0,54$ ) із вираженістю експресії дендритних клітин.

**Перспективи подальших досліджень** будуть пов'язані із розробкою патогенетично обґрунтованих диференційованих схем лікування гіперпластичних процесів ендометрію.

### Література

1. Дубинина В. Г. Иммуно-эндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, №3. – С. 215-220.
2. Запорожан В. Н. Роль интерферирующей РНК в регуляции иммунного надзора и пролиферативных процессов на примере экспериментальной модели рака эндометрия в условиях патологии щитовидной железы / В. Н. Запорожан, А. С. Маринюк, Е. Л. Холодкова, Д. Ю. Андронов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – №3, Т. 94. – С. Е01.
3. Наказ від 29.12.2003 № 620 «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6201>
4. Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=15187>
5. Носенко Е. Н. Некоторые характеристики рецептивности и реактивных свойств эндометрия у пациенток с простой неатипической гиперплазией эндометрия / Е. Н. Носенко, Ю. А. Малова, И. Ю. Гошкодеря [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т. 9. №2. – С. 179-183.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Шешукова Н. А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 72-75.
8. Berbic M. Immunology of normal and abnormal menstruation / M. Berbic, I. S. Fraser // Womens Health (Lond Engl). – 2013. – Vol. 9 (4). – P. 387-395.
9. Gallos I. D. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS : a prospective cohort study / I. D. Gallos, J. Devey, R. Ganesan [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 130 (1). – P. 58-63.
10. Goncharenko V. M. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age / V. M. Goncharenko, V. A. Beniuk, O. V. Kalenska [et al.] // EPMA J. – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 24.
11. Koskas M. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma : systematic review and meta-analysis / M. Koskas, J. Uzan, D. Luton [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101 (3). – P. 785-794.
12. Shen Z. Estradiol regulation of nucleotidases in female reproductive tract epithelial cells and fibroblasts / Z. Shen, J. Fahey, V. Bodwell // PLoS One. – 2013. – Vol. 25, №8 (7). – P. e69854.
13. Zygouris D. Classification of endometrial lesions by nuclear morphometry features extracted from liquid-based cytology samples : a system based on logistic regression model / D. Zygouris, A. Pouliakis, N. Margari [et al.] // Annal. Quant. Cytopathol. Histopathol. – 2014. – Vol. 36(4). – P. 189-198.

УДК 618. 145-007. 61-097-074: 576,3

### ПРОЛІФЕРАТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ І МЕТОДИ ЙОГО ОЦІНКИ

Фетеску С. А.

**Резюме.** Метою дослідження була оцінка процесів патоморфоза і взаємозв'язок між чинниками апоптозу і функціональним станом дендритних клітин в ендометрії жінок, що страждають на гіперпластичні процеси ендометрія. Показано, що дендритні клітини в ендометрії хворих атиповою гіперплазією жінок демонструють достовірно більш високий рівень експресії в порівнянні із здоровими жінками і хворими на просту гіперплазію ендометрія. Встановлено, що проліферативний потенціал ендометрія збільшується пропорційно збільшенню співвідношення зрілих і незрілих дендритних клітин в ендометрії, а рівень експресії маркерів апоптозу у пацієнок з атиповою гіперплазією ендометрія корелює ( $r=0,54$ ) з вираженістю експресії дендритних клітин. Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані з розробкою патогенетично обґрунтованих диференційованих схем лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, імунітет, апоптоз, діагностика.

УДК 618. 145-007. 61-097-074: 576,3

### ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ И МЕТОДЫ ЕГО ОЦЕНКИ

Фетеску С. А.

**Резюме.** Целью исследования была оценка процессов патоморфоза и взаимосвязь между факторами апоптоза и функциональным состоянием дендритных клеток в эндометрии женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Показано, что дендритные клетки в эндометрии больных атипичной гиперплазией женщин демонстрируют достоверно более высокий уровень экспрессии по сравнению со здоровыми женщинами и больными простую гиперплазией эндометрия. Установлено, что пролиферативный потенциал эндометрия увеличивается пропорционально увеличению соотношения зрелых и незрелых дендритных клеток в эндометрии, а уровень экспрессии маркеров апоптоза у пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия коррелирует ( $r=0,54$ ) с выраженностью экспрессии дендритных клеток. Перспективы дальнейших исследований могут быть связаны с разработкой патогенетически обоснованных дифференцированных схем лечения гиперпластических процессов эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, иммунитет, апоптоз, диагностика.

UDC 618. 145-007. 61-097-074 576. 3

### Proliferative Potential in Endometrial Hyperplasia and Methods of its Assessment

Fetesku S. A.

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the processes and pathomorphosis relationship between apoptosis factors and functional status of dendritic cells in the endometrium of women suffering from endometrial hyperplasia.

Research was conducted at clinical sites of obstetrics and gynecology № 1 Odessa State Medical University in 2010-2011. There were comprehensively examined compliance with existing clinical pathways regulated by Ministry of Health orders №582 from 15.12.2003 and 31.12.2004 №676 from 50 women with endometrial hyperplasia, including 25 persons with simple hyperplasia and atypical glandular with 25- cystic hyperplasia. The average age of the patients was  $33.6 \pm 0.8$  years. As a control, there were examined 20 healthy women of the same age.

Expression of activation markers CD16+CD56+, CD1a, CD85k and CD123 on the surface of lymphocytes was studied by flow cytometry using the device «FACScan» company «Becton Dickinson» and direct-dial monoclonal antibodies and isotypical controls of the same company.

Determination of CD receptors in endometrial biopsy performed immunohistochemical method using monoclonal antibodies LIR, Dardilly (France) to CD56 (+), CD83 (+), CD1a (+). Detection of tissue antigens was performed by avidin-biotin method. For immunohistochemical reaction there was used versatile peroxidase DAKO LSAB + kit (Dako corporation USA). Antiapoptosis protein expression of BCL-2 protein and proapoptosis CVC were observed in the cytoplasm of cells differed in intensity staining. Evaluation of the research expressed in points, 0 – lack of response 1 – weak reaction, 2 – moderate reaction, 3 – strong reaction. Statistical analysis of the results is made methods of variance and correlation analysis using the software Statistica 10.0.

In patients with endometrial hyperplasia disease course was stereotypical. Menometrorrhagies were observed in 20 (80.0%) and women group and in 21 (84.0%), Group II, and hyperpolymenorrhoea and algomenoreya observed respectively in 32.0% and 36.0% of patients and II group. Long-term (over 5 years) using IUD was detected for 6 (24.0%) women of I group and 4 (16.0%) – in II group, more than three abortions in history were recorded in 9 (36.0%) patients with simple glandular endometrial hyperplasia and 10 (40.0%) with atypical hyperplasia. Burdened by hereditary cancer patients history was marked in 12 (48.0%) patients of group, 11 (44.0%) – the second group and in 3 (15.0%) in the control group.

In the study of lymphocyte subpopulations revealed that the most characteristic phenomena of immunological changes were increased content of natural killer cells (CD16+CD56+) to  $13,2 \pm 0,6\%$  of patients in group II and to  $11,3 \pm 0,8\%$  – I group, with as a control, the figure does not exceed  $9,4 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ). In addition, for patients with endometrial hyperplasia was characterized by changing the ratio of T-suppressor cells and cytotoxic –  $0,8 \pm 0,05\%$  in the first group,  $0,9 \pm 0,08\%$  – in the second group and  $1,3 \pm 0,1\%$  in controls ( $p < 0,05$ ). However, there was depletion of population growth CD1a and CD85 cell population and CD123, respectively – to  $0,6 \pm 0,03\%$  and the  $9,20 \pm 0,9\%$  and  $4,4 \pm 0,5\%$  – in group I,  $7 \pm 0,05\%$  and the  $9,12 \pm 0,8\%$  and  $4,3 \pm 0,4\%$  – in the second group. In controlling the number of CD1a+ cells was  $1,2 \pm 0,05\%$  ( $p < 0,05$ ), CD85 –  $7,1 \pm 0,4\%$ , CD123 –  $3,9 \pm 0,4\%$  ( $p > 0,05$ ).

It is demonstrated that dendritic cells in patients with atypical endometrial hyperplasia women show significantly higher levels of expression compared with healthy women and patients with simple endometrial hyperplasia. There was established that endometrial proliferative potential increases in proportion to the increase in the ratio of immature and mature dendritic cells in the endometrium, and the expression of markers of apoptosis in patients with atypical endometrial hyperplasia correlated ( $r=0,54$ ) with the severity of expression of dendritic cells.

Prospects for further research can be linked to the development of differentiated pathogenetically substantiated treatment regimens endometrial hyperplastic processes.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, immunity, apoptosis, diagnosis.

Рецензент – проф. Гасюк А. П.

Статья надійшла 04. 03. 2015 р.