

Індивідуалізація лікування жінок репродуктивного та пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія

В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

У роботі представлені результати обстеження 168 жінок репродуктивного і пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. За допомогою імуногістохімічного методу вивчені особливості експресії рецепторів естрогенів і прогестерону. Проведено патогенетичне обґрунтування етапного лікування гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням рецепторного фенотипу, що дозволило поліпшити ефективність терапії даної патології.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, рецептори до прогестерону і естрогенів, імуногістохімія.

Протягом останніх десятиліть в Україні, як і у більшості країн світу, спостерігається тенденція до підвищення частоти гормонозалежних пухлин, в тому числі гіперпластичних процесів ендометрія [13, 14].

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), за даними вітчизняних і зарубіжних авторів, посідають одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології, частота коливається від 14% до 83% [6, 8, 9]. Дискутабельність етіопатогенетичних моментів, недосконалість класифікацій, ризик передракових змін і раку ендометрія зумовлюють актуальність цієї проблеми. Останнім часом у літературі відбувається широка дискусія між клініцистами, патоморфологами та патофізіологами з приводу патогенезу ГПЕ, що додає цій проблемі наукового інтересу. Провідну роль у розвитку ГПЕ відіграє гормональна концепція захворювання, згідно з якою має місце підвищення рівня естрогенів, але існує точка зору, що ендокринний чинник складає лише частину загальної картини [6, 13, 14].

Реалізація біологічного ефекту стероїдних гормонів здійснюється шляхом їхньої взаємодії зі специфічними рецепторами, тому представляє інтерес вивчення розподілу рецепторів до естрогенів і прогестерону в ендометрії [6–8]. Уперше теорію про можливу резистентність тканин до гормонів, як про причину патологічних станів ендометрія, сформульовано Ф. Олбрайтом в 1942 році. Новий імпульс дослідження даного напрямку отримало після впровадження інноваційних методів вивчення рецепторів, що дозволило по-новому оцінити «рецепторний світ» клітини, переосмислити клінічний досвід, уточнити патогенез багатьох ендокринних і гінекологічних захворювань, визначити шляхи вирішення низки сучасних клінічних проблем [1, 4, 9].

Удосконалення етіопатогенетичного підходу до терапії гіперпластичних процесів ендометрія з визначенням рецепторного фенотипу ендометрія є науковим напрямком у сучасній гінекології, який сприятиме поліпшенню результатів лікування та якості життя жінок.

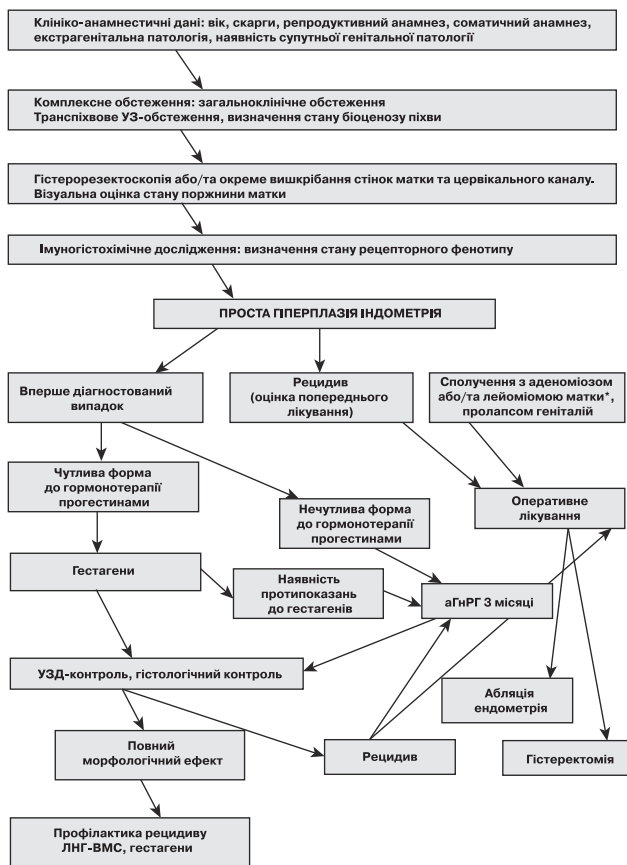
Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих з ГПЕ шляхом впровадження диференційованих методів на основі визначення імуногістохімічних варіантів рецепторного фенотипу ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включили 168 жінок з простою гіперплазією ендометрія, які знаходились на лікуванні у Центрі загальної гінекології клінічної лікарні «Феофанія», гінекологічному відділенні міського пологового будинку № 3 м. Києва.

Вік жінок, що ввійшли до групи спостереження, коливався від 24 до 56 років. Жінки розподілені на дві вікові групи – хворі репродуктивного віку – 1-а група (n=82, середній вік у групі склав 37,3±6,3 року). У 2-у групу ввійшли жінки пременопаузального віку (n=86, середній вік в даній групі склав 52,0±6,3).

Усі хворі обстежені згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. На першому етапі після загальноклінічного обстеження характер патологічного процесу в ендометрії визначали шляхом проведення діагностичної гістероскопії з вишкрібанням стінок порожнини матки та каналу шийки матки з подальшою патогістологічною ве-



Мал. 1. Дизайн дослідження

Екстрагенітальна патологія у жінок з ГПЕ

Патологія	1-а група, n=82	2-а група, n=86
Серцево-судинна система	12 (14,6%)	22 (25,5%)
Система дихання	6 (7,3%)	8 (9,3%)
Органи травлення	29(35,3%)	32 (37,2%)
Ендокринна система	22 (26,8%)	29 (33,7%)
Сечовидільна система	7(8,5%)	11 (12,7%)

Таблиця 2

Генітальна патологія у жінок з ГПЕ

Захворювання	1-а група, n=82	2-а група, n=86
Лейоміома матки	22 (26,8%)	32 (37,2%)
Аденоміоз	17 (20,7%)	22 (25,5%)
Хронічні запальні захворювання статевих органів	26 (31,7%)	31 (36,1%)
Захворювання шийки матки	22 (26,8%)	25 (29,1%)
Доброякісні новоутворення яєчників	9 (10,9%)	13 (15,1%)
Захворювання грудних залоз	29 (35,3%)	32 (37,2%)

рифікацією діагнозу та визначенням стану рецепторного фенотипу ендометрія (мал. 1).

Фрагменти ендометрія фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, зрізи товщиною 4–5 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином. Для виявлення рецепторів до естрогенів та прогестерону використовували депарафінізовані зрізи архівних блоків. Стан рецепторів до естрогенів та прогестерону – Estrogen Receptor (SP1), Progesteron Receptor (SP2) визначали на парафінових зрізах за методикою [10]. Демаскування проводили шляхом нагрівання скелець на паровій бані. Для візуалізації результатів імуногістохімічної реакції використовували універсальний пероксидазний набір UltraVision LP Detection System: HRP Polymer (RTU). Фонове фарбування тканини забезпечували гематоксиліном. За фізіологічний розподіл рецепторного фенотипу вважали вміст ER- та PR-рецепторів в ендометрії та стромі у співвідношення ER/PR-1, з експресією ER – 100% та PR – 100% відповідно.

Для визначення диференційованої тактики ведення хворих на ГПЕ враховували вік, форму ГПЕ, наявність супутньої соматичної та генітальної патології, що дозволило визначити групу хворих з наявністю протипоказань до гормональної терапії прогестинами, групу хворих, яким призначали агоністи ГнРГ (аГнРГ) або оперативне лікування.

Отримані дані піддані комп'ютерному обробленню з використанням системи статистичного аналізу Statistica v6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення тактики лікування хворих нами проаналізована соматична та генітальна патологія (табл. 1, 2). Установлено, що у жінок з ГПЕ найчастіше спостерігалася патологія органів травлення, особливо гепатобіліарної системи, захворювання ендокринної системи, висока частота патології серцево-судинної системи. Слід зазначити великий відсоток екстрагенітальної та поєднаної генітальної патології у жінок 2-ї групи, що було закономірним за віковим цензом.

Супутня генітальна патологія представлена лейоміомою матки та аденоміозом, що спостерігали в 11 (13,4%) хворих репродуктивного віку та у 17 (17,4%) жінок перменопаузального віку. Аналіз гінекологічного анамнезу свідчив, що у 17 (20,7%) жінок репродуктивного віку та у 38 (23,6%) жінок перменопаузального віку спостерігався рецидивний перебіг

ГПЕ з неодноразовими внутрішньоматковими втручаннями (гістероскопія, вишкрібання стінок порожнини матки та каналу шийки матки).

Результати медикаментозного анамнезу виявили, що 16 (19,5%) жінок репродуктивного віку та 28 (32,6%) перменопаузального віку отримували гормональну терапію протягом 3–6 міс, а рецидив ГПЕ спостерігався в термін від 6 міс до 3 років після лікування.

На першому етапі дослідження визначена категорія жінок, яким показано виконання оперативного лікування в обсязі гістеректомії або абляції ендометрія. У репродуктивному віці дану категорію склали 12 (14,6%) жінок, в перменопаузальному – 22 (25,5%) (мал. 2–5).

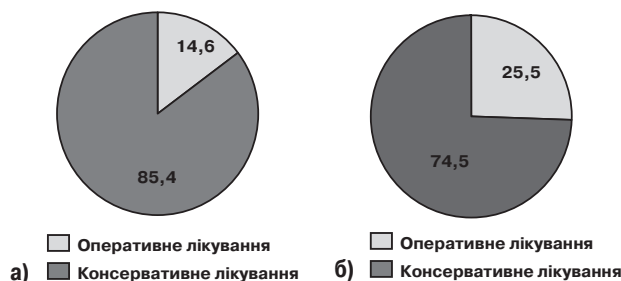
Показання до оперативного лікування:

- ✓ наявність супутньої екстрагенітальної патології, яка є протипоказанням до гормональної терапії;
- ✓ поєднання ГПЕ з лейоміомою матки та з аденоміозом;
- ✓ рецидив ГПЕ після курсу консервативної терапії.

На наступному етапі визначена категорія жінок з ГПЕ, яким рекомендовано консервативне лікування з призначенням гормональної терапії. У репродуктивному віці дану категорію склали 70 (82,4%) жінок, в перменопаузальному – 64 (74,5%) пацієнток.

З метою визначення ефективності гормонального лікування з урахуванням рецепторного фенотипу хворі 1-ї та 2-ї груп поділені на 2 підгрупи, співставні за віком, даними гінекологічного, акушерського та соматичного анамнезів.

Обстеження підгрупи 1а (36 хворих репродуктивного віку з ГПЕ) та підгрупи 2а (33 хворих перменопаузального



Мал. 2. Співвідношення пацієнток з оперативним та медикаментозним лікуванням: а – репродуктивний вік (1-а група), в – перменопаузальний вік (2-а група)

віку з ГПЕ) проводили згідно з протоколом МОЗ України та доповнювали патогістологічним дослідженням з імуногістохімічним визначенням рецепторного фенотипу.

Хворим підгруп 1б (34 жінки репродуктивного віку з ГПЕ) та 2б (31 хвора пременопаузального віку з ГПЕ) обстеження і лікування проводили згідно з протоколом МОЗ.

На основі визначення рецепторного фенотипу ендометрія хворим 1а та 2а підгруп призначали гормональну диференційовану терапію, яка включала: гестагени та аГнРГ з підбором дози та кратності застосування препарату залежно від рецепторного фенотипу протягом 3–6 міс. Підгрупам 1б та 2б проводили традиційне лікування: гестагени (дидрогестерон – 10 мг 2 рази на день) та аГнРГ (трипторелін 11,25 мг 1 раз на 3 міс), без урахування стану та співвідношення рецепторів до прогестерону та естрогенів.

Рівень гормонів не завжди визначає ступінь проліферації, значну роль в патогенезі гіперплазій ендометрія відводять співвідношенню рецепторів до стероїдних гормонів, що і зумовлює чутливість клітин ендометрія. Основним критерієм чутливості ендометрія до терапії прогестинами є наявність достатньої концентрації рецепторів до прогестерону – PR та збереження співвідношення з рецепторами до естрогенів – ER – фізіологічне співвідношення ER/PR дорівнює 1 (мал. 6).

Проведені нами дослідження виявили певні особливості фенотипу рецепторних систем у хворих на ГПЕ (табл. 3).

У підгрупі 1а (пацієнтки репродуктивного віку) за характером розподілу рецепторних систем встановлено 3 фенотипові варіанти. У 10 (27,1%) жінок спостерігали варіант розподілу рецепторів – співвідношення ER/PR прямувало до одиниці – 1. Слід зазначити, що у 3 (8,3%) хворих встановлено зменшення абсолютної кількості обох видів рецепторів майже на 30%, за наявності нормального співвідношення ER/PR, що свідчить про порушення рецепції не тільки до прогестерону, але і до естрогенів.

У 21 (58,3%) пацієнтки встановили відносно збільшення рівня рецепторів до прогестерону на фоні зменшення кількості рецепторів до естрогенів ER, зі співвідношенням ER/PR < 1 (ER-/PR+). На нашу думку, даний факт підтверджує роль гіперестрогенемії та відносної гіпопрогестеронемії на клітинному рівні в проліферативних станах ендометрія.

Третій варіант фенотипу показав, що у 5 (13,9%) хворих спостерігається зменшення вмісту рецепторів до прогестерону, з варіантом співвідношення ER/PR > 1 (ER+/PR-). Кількість рецепторів до прогестерону зменшена відносно ER, разом з тим абсолютний рівень естрогенових рецепторів не перевищував показників фізіологічної норми.

Таким чином, кількість спостережень з низьким рівнем рецепторів до прогестерону склав 3 (8,3%) спостереження з фенотипом ER-/PR- та 5 (13,9%) жінок з фенотипом ER+/PR-, що визначило у цих 8 (23,2%) хворих доцільність призначення аГнРГ і відмову від застосування прогестинів.

Аналіз розподілу рецепторів в ендометрії у жінок з ГПЕ в пременопаузальному віці продемонстрував також наявність трьох фенотипових варіантів, але кількість хворих з низькою чутливістю до прогестерону склала загалом 31,2% (10 спостережень), а саме 4 (12,5%) з фенотипом ER-/PR- та 6 (18,7%) з варіантом розподілу рецепторів ER+/PR- відповідно.

Що стосується вмісту рецепторів в стромі, то отримані результати не виявили достовірних змін в даних підгрупах, спостерігали зменшення рівня естрогенових рецепторів ER по відношенню до рецепторів до прогестерону PR.

Слід зазначити, що групу хворих зі збереженим фізіологічним співвідношенням ER/PR склали жінки, у яких ГПЕ діагностовано вперше, відсутнє ожиріння, відсутні внутрішньоматкові втручання в анамнезі. У жінок з порушенням співвідношення рецепторів або з варіантом зменшення рецепторів до прогестерону у епітелії ендометрія спостерігав-



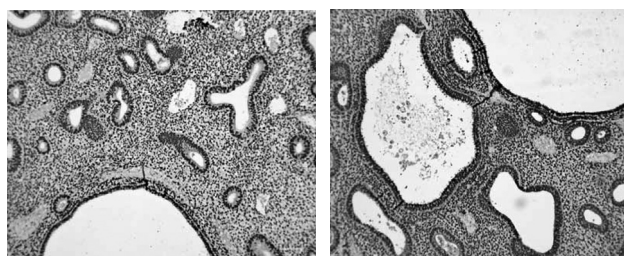
Мал. 3. Гістероскопічна картина простої залозистої гіперплазії ендометрія



Мал. 4. Гістероскопічна картина простої залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія



Мал. 5. Гістероскопічна картина простої поліпоподібної гіперплазії ендометрія



Мал. 6. Експресія рецепторів до естрадіолу (а) Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону (б) Progesteron Receptor (SP2), в ендометрії при залозисто-кістозній гіперплазії. Збільшення. Об.х20

Фенотипові варіанти розподілу рецепторів до гормонів в ендометрії у жінок з ГПЕ

Рецепторний фенотип	Підгрупа 1а (репродуктивний вік), n=36	Підгрупа 2а (пременопаузальний вік), n=32
ER/PR = 1 ER=PR ER-/PR-	10 (27,1%), з них 3 (8,3%)	9 (28,1%) 4 (12,5%)
ER-/PR+ ER/PR < 1	21 (58,3%)	17 (53,1%)
ER+/PR- ER/PR >1	5 (13,9%)	6 (18,7%)

Таблиця 4

Результати лікування хворих репродуктивного віку з ГПЕ

Лікарські засоби	Підгрупа 1а, n=34			Підгрупа 1б, n=36			Δ1-Δ2 =
	n	Ефективність Δ1	Рецидив	n	Ефективність Δ2	Рецидив	
Прогестини 6 місяців	25	22 (88,0%)	3 (12,0%)	28	16 (57,1%)	12 (42,9%)	30,9%
аГнРГ 3 міс	9	9 (100%)	- -	8	8 (100%)	- -	-

Таблиця 5

Результати лікування хворих перименопаузального віку з ГПЕ

Лікарські засоби	Підгрупа 1а, n=31			Підгрупа 1б, n=33			Δ1-Δ2 =
	n	Ефективність Δ1	Рецидив	n	Ефективність Δ2	Рецидив	
Прогестини 6 місяців	23	19 (82,6%)	4 (17,4%)	26	14 (53,8%)	12 (46,2%)	28,8%
аГнРГ 3 міс	8	8 (100%)	- -	7	7 (100%)	- -	-

ся тривалий рецидивний перебіг хвороби, значна кількість внутрішньоматових втручань, а також наявність поєднаної внутрішньоматкової патології (аденоміоз, лейоміома).

Аналіз ефективності індивідуалізованого лікування свідчив, що статистична різниця в групах спостерігалася у жінок, які отримували в якості гормонального лікування прогестини. При застосуванні аГнРГ протягом 3 міс проведено повторно імуногістологічні дослідження ендометрія показали, що саме використання аГнРГ зумовлює нормалізацію рецепторного стану ендометрія, відновлює чутливість до гормональної терапії прогестинами.

На етапі контролю лікування хворих репродуктивного віку з ГПЕ спостерігали рецидив у 3 (12%) хворих групи з індивідуалізованою програмою (1а) та у 12 (42,9%) при лікуванні без урахування рецепторного фенотипу – група 1б, різниця ефективності склала 30,9% (табл. 4). Хворим з рецидивом захворювання призначали аГнРГ (трипторелін 11,25 мг 1 раз на 3 міс) протягом 3–6 міс, з подальшим гістологічним контролем та ультразвуковим динамічним спостереженням.

Результати ефективності лікування хворих з ГПЕ перименопаузального віку свідчать, що рецидив захворювання у жінок з індивідуалізованою програмою (група 2а) склав

53,8%, при лікуванні без урахування стану рецепторних систем – 82,6%, різниця ефективності 28,8% (табл. 5). У подальшому 5 хворим з рецидивним перебігом ГПЕ в період пременопаузи призначали аГнРГ (трипторелін 11,25 мг 1 раз на 3 міс) протягом 3–6 міс (5 спостережень), 11 хворим з подальшим гістологічним контролем та ультразвуковим динамічним спостереженням виконано гістерорезектоскопічну абляцію ендометрія.

ВИСНОВКИ

Визначаючи тактику диференційованої лікувальної програми необхідно враховувати вік жінки, наявність супутньої соматичної та генітальної патології, патогістологічні особливості ГПЕ, в тому числі і варіант рецепторного фенотипу, що дозволяє визначити категорію хворих з наявністю протипоказань до гормональної терапії і відповідно доцільність проведення оперативного лікування. Зниження кількості рецепторів до прогестерону або порушення співвідношення ER/PR вище 1,0 свідчить про необхідність призначення агоністів ГнРГ з метою меностазу та відновлення фізіологічних співвідношень рецепторних систем з подальшим продовженням терапії прогестинами під гістологічним контролем.

Индивидуализация лечения женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия В.А. Бенюк, В.Н. Гончаренко

В работе представлены результаты обследования 168 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. С помощью иммуногистохимического метода изучены особенности экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Проведено патогенетическое обоснование этапного лечения гиперпластических процессов эндометрия с учетом рецепторного фенотипа, что позволило улучшить эффективность терапии данной патологии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рецепторы к прогестерону и эстрогенам, иммуногистохимия.

Individual treatment of women reproductive and premenopausal age with endometrium hyperplastic processes V.O. Benyuk, V.N. Goncharenko

The paper presents the examination results of 168 women who suffer from endometrium hyperplastic processes. The features of estrogen and progesterone receptors expression by means of the immunohistochemical method.

We provided a pathogenetic substantiation of endometrial hyperplasia staged treatment of women, that took into account the receptor status. This substantiation made it possible to improve the efficiency of the treatment of this pathology.

Key words: endometrium hyperplastic processes, immunohistochemistry, endometrium receptor systems.

Сведения об авторах

Бенюк Василий Алексеевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

Гончаренко Вадим Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Центр общей гинекологии клинической больницы «Феофания», 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2011. – Том 15, № 2. – С. 20.
2. Бенюк В.О. Діагностичний алгоритм втручання гістероскопії у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54–56.
3. Бенюк В.А. Внутриматочная патология / Бенюк В.А., Винярьський Я.М., Гончаренко В.Н. Кувита Ю.В., Николюк Т.В., Усевич І.А. // Справочник врача. – К.: «Гинеколог» ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2013. – № 6 (42). – 206 с.
4. Дубинина В.Г. Прогнозування і рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія. / Дубинина В.Г. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2007.
5. Дубинина В.Г. Спонтанная хромосомная нестабильность лимфоцитов периферической крови у больных раком эндометрия / Дубинина В.Г., Бубнов В.В., Боброва В.Н., Ануфриев М.Г. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3. – С. 187–190.
6. Дубинина В.Г. Иммуноэндокринные взаимоотношения у женщин репродуктивного возраста с различными видами трансформации эндометрия / Дубинина В.Г., Рыбин А.И. // Буковин. мед. вісн. – 2002. – Т. 6. – С. 214–219.
7. Дубоссарская З.М. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция) / Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. // Жіночий лікар. – 2009. – № 5. – С. 22–27.
8. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
9. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. // М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 131 с.
10. Обоскалова Т.А. Оказание медицинской помощи с гиперпластическими процессами эндометрия / Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Нефф Е.И., Скорнякова М.Н. – Екатеринбург, 2008. – 71 с.
11. Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidities and endometrial receptor status [электронный ресурс] / Beniuk V., Vyniarsky Y., Goncharenko V. // EPMA Journal 2014, 5/ (Suppl 1):A40. Режим доступу до журн. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A40/abstract>
12. Assessment of endometrial receptor systems for PPPM approach for endometrial hyperplasia in reproductive age women [электронный ресурс] // Vasyi A Beniuk, Yaroslav M Vyniarskyi, Sergiy M Bashynskyi and Rostyslav V Bubnov. EPMA Journal 2014, 5 (Suppl 1): A40. Режим доступу до журн. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A39/abstract>
14. Sherman M.E. Benign diseases of the endometrium / Sherman M.E., Mazur M.T., Kurman R.J. // Kurman R.J., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract / Kurman R.J., ed. – 5th ed. – NY: Springer-Verlag. – 2002. – P. 421–466.
15. Van Bogaert L.-J. Clinicopathologic findings in endometrial polyps / Van Bogaert L.-J. // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol. 71. – P. 771–773

Статья поступила в редакцию 01.12.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОБНАРУЖЕН «ВЫКЛЮЧАТЕЛЬ» БОЛИ

Включение рецептора под названием АЗ в головном и спинном мозге может подавить боль. Рецептор может быть активирован своим химическим стимулятором, небольшой молекулой аденозина.

Давно понятно, что освоение мощного обезболивающего эффекта аденозина может обеспечить прорыв к эффективному лечению хронической боли. Результаты исследований показывают, что эта цель может быть достигнута путем фокусировки дальнейшей работы на АЗАР (аденозинового рецепто-

ра) пути, поскольку его активация обеспечивает надежное уменьшение нескольких видов боли.

Наиболее успешные фармакологические подходы к лечению хронических болей полагаются на определенные пути: схемы с участием опиоидных, адренергические и кальциевые каналы.

За последние десятилетия ученые пытались воспользоваться этими известными путями, производя серию взаимодействий между компонентами молекулярного уровня, приводящих к боли.

В то время как аденозин показал потенциал для болеутоляющих у человека, исследователями не был успешно использован именно этот болевой путь, потому что направление рецепторов провоцирует много побочных эффектов.

В этом исследовании на животных удалось достичь того, что активация аденозинового рецептора подтипа АЗ играет ключевую роль в опосредовании обезболивающего эффекта аденозина.

<http://medkarta.com>