

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЦИНДРЕНКО НАТАЛІЯ ЛЕОНІДІВНА

УДК: 618.14-007.61-01-071:577.171.6(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

МОРФОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н. Л. Циндренко

Науковий керівник: Романюк Анатолій Миколайович, доктор медичних наук,
професор

Суми – 2024

АНОТАЦІЯ

Циндренко Н. Л. Морфогенетичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Сумський державний університет Міністерства освіти і науки України, Суми, 2024.

Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) обумовлена значною поширеністю цієї патології у жінок різного віку, високим потенціалом до переродження в ендометріальний рак, впливом на репродуктивну функцію, а саме – вони є причиною непліддя. ГПЕ можуть значно погіршити якість життя жінок через симптоми, такі як аномальні маткові кровотечі, кровотечі в період менопаузи, біль, психологічний дискомфорт. Лікування та менеджмент ГПЕ вимагають значних фінансових витрат як для системи охорони здоров'я, так і для пацієнок. Дослідження ГПЕ сприяють розвитку медичних технологій, таких як новітні методи діагностики (наприклад, молекулярні маркери). Покращення діагностики та лікування сприятиме поліпшенню загального стану здоров'я і якості життя пацієнок.

ГПЕ є одними із найбільш поширених гінекологічних захворювань у світі. В Україні не існує статистичних даних щодо їх розповсюдження. До ГПЕ відноситься гіперплазія ендометрія (ГЕ) та поліпи ендометрія (ПЕ), серед яких виділяють залозисті, залозисто-фіброзні та фіброзні ПЕ (ЗПЕ, ЗФПЕ, ФПЕ відповідно).

ГПЕ є естрогензалежними гіперпроліферативними патологіями матки, які виникають на фоні хронічної гіперестрогенії при відносній прогестероновій недостатності. Естрогени виконують свою роль головним чином шляхом взаємодії з рецепторами естрогену альфа ($ER\alpha$). Останні є ліганд-залежними факторами транскрипції, які регулюють транскрипцію генів через елементи

відповіді на естрогени, тим самим реалізуючи нормальні біологічні їх функції. Однак аномальна передача сигналів ER α може призвести до багатьох розладів, включаючи різні види гіперпроліферативних захворювань, в тому числі ГПЕ.

ER α кодується геном ESR1, який розташований на хромосомі 6q25 і має вісім екзонів та сім інтронів. Гени, що кодують ER α , мають багато поліморфних варіантів, одним із найважливіших з яких з клінічної точки зору є одонуклеотидний поліморфізм RvuII (rs2234693), який виникає внаслідок заміни тиміну (T) на цитозин (C) у першому інтроні гена. Модифікації в гені ESR1 призводять до порушення рецептивності гормональних рецепторів.

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) бере участь у синтезі простагландинів із арахідонової кислоти. Вона відіграє роль у регуляції стійкості до апоптозу, індукції проліферації, ангіогенезу. Експресія ЦОГ-2 стимулюється різними факторами росту, цитокінами та простагландинами, що пов'язано із запальною відповіддю та розглядається як прогностичний фактор злоякісності. Вона є індикатором неопластичної трансформації нормальних клітин у пухлинні. Рівень експресії ЦОГ-2 слугує прогностичним маркером для таргетної терапії.

Враховуючи актуальність даної теми представлена дисертаційна робота присвячена вивченню поширеності гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні, особливостей їх клінічних проявів, їх морфологічній, імуногістохімічній та молекулярно-генетичній діагностиці.

Для досягнення поставленої мети було виконано набір 95 пацієток з діагнозом GE чи PE, що був гістологічно верифікований після хірургічного лікування, а саме – гістерорезектоскопії, на базі Сумського обласного клінічного онкологічного центру (Суми, Україна) протягом 2020-2022 років. Ці пацієтки склали основну групу. Для дослідження поліморфізму RvuII гена ESR1 додатково була сформована контрольна група, що складалася з 80 жінок без ГПЕ. З дослідження виключено зразки тканин, які були отримано від жінок, які приймали нестероїдні протизапальні засоби, гормони та антигормональні

препарати. Всі випадки було розподілено на три групи, залежно від отриманого результату гістологічного дослідження. До I групи ввійшло 29 зразків з неатиповою GE; до II групи – 11 зразків із ЗПЕ; до III групи – 55 зразків із ЗФПЕ.

З метою досягнення поставлених завдань використовували наступні методи дослідження: загальноклінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні та методи статистичного аналізу. Дані анамнезу, клінічні прояви, результати морфологічних, імуногістохімічних та генетичних досліджень заносили до спеціально сформованої бази даних.

Виконано збір та аналіз кількості пролікованих випадків ГПЕ у Сумському регіоні у період 2011 – 2020 років. За результатами наукового дослідження спостерігалось збільшення загальної захворюваності на ГПЕ. Пік їх захворюваності припадав на 2016 рік. Прослідковувся зв'язок між захворюваністю на ГПЕ та віком. У старших вікових групах виявлене переважання локальних форм ГПЕ з фіброзним компонентом.

Зростає кількість безсимптомного перебігу ГПЕ. У 51% випадків вони були асоційовані з підвищеним індексом маси тіла або ожирінням, що має ключове значення як постійний фактор ризику прогресування гіперплазії ендометріального комплексу та пухлинної трансформації. Приблизно третина випадків ГПЕ характеризується рецидивуючим перебігом, наявністю супутніх гіперпроліферативних захворювань (ендометріозу, лейоміоми матки), а також екстрагенітальної патології, що підкреслює необхідність застосування комплексного підходу в діагностиці та лікуванні цих пацієнток.

Аналіз морфологічних характеристик ГПЕ показав переважання збільшення співвідношення ендометріальних залоз до стромы порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. При GE визначалися численні нерівномірно розташовані залози різної форми та розміру, інколи кістозно розширені. При цьому зберігаються характеристики залозистого епітелію, схожі

на стадію проліферації. ПЕ утворювалися з базального шару ендометрія і характеризувалися локалізованим розростанням залоз та стромі. ЗФПЕ характеризувалася наявністю виразної фібротизації стромі. Як у стромі гіперплазованого ендометрія, так і у тканинах поліпів визначалися вогнищеві ділянки лімфоцитарної інфільтрації, що свідчить про активний реактивний процес.

Вивчено особливості експресії ER α та ЦОГ-2 при ГПЕ. Позитивна експресія ER α виявлена у всіх досліджуваних зразках як в епітеліальному, так і в стромальному компонентах. Вона мала строкатий характер. Статистично достовірної різниці між групами у жінок з різними гістологічними варіантами ГПЕ щодо експресії ER α як в епітелії, так і в стромі не виявлено ($F = 0,63$, $p = 0,54$; $F = 2,21$, $p = 0,12$ відповідно). При цьому встановлено статистично достовірний менший ступінь експресії ER α у стромі як у загальній групі з ГПЕ, так і у кожній окремій групі ($p < 0,05$). Експресія ЦОГ-2 виявлена в епітелії всіх зразків тканин з ГПЕ. Найвищий рівень її експресії був у групі із ЗФПЕ. Статистично достовірної різниці в експресії ЦОГ-2 між трьома групами тканин з ГПЕ нами не виявлено ($F = 1,81$, $p = 0,197$). Рівні експресії цих білків не корелюють з антропометричними параметрами пацієнтів. Статистично доведено пряму кореляційну залежність між експресією ЦОГ-2 та ER α в епітелії ендометріальних залоз у групі із ЗФПЕ ($r = 0,91$, $p = 0,013$), а також пряму кореляційну залежність між експресією ER α в епітелії та стромі ендометрія у загальній групі тканин з ГПЕ ($r = 0,49$, $p < 0,01$) та із ЗФПЕ ($r = 0,55$, $p < 0,01$).

Імуногістохімічна діагностика експресії ER α та ЦОГ-2 при ГПЕ є важливим інструментом для детального визначення патологічних змін в ендометрії, що дозволяє проводити диференційну діагностику між різними типами даної патології, визначати ризик їх рецидивів, прогресування, пухлинної трансформації, особливо у жінок із факторами ризику та обтяженим спадковим сімейним анамнезом. Результати імуногістохімічних досліджень експресії ER α

та ЦОГ-2 можуть слугувати критеріями диференційованого підходу до вибору тактики лікування ГПЕ.

Уперше вивчено розподіл варіантів генотипів за RvuII поліморфізмом гена ESR1 у жінок з ГПЕ у Сумському регіоні. Він був наступним: гомозиготи за основним алелем (Т/Т) – 31,6%, гетерозиготи (Т/С) – 49,5%, гомозиготи за мінорним алелем (С/С) – 18,9%. Для жінок без ГПЕ ці показники склали відповідно 30%, 52,5% та 17,5%. Статистично достовірної різниці у розподілі генотипів між жінками з ГПЕ та без них не було виявлено ($\chi^2 = 0,163$, $p = 0,922$). Також не було знайдено зв'язку між RvuII поліморфізмом і гістологічним типом ГПЕ ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,387$), антропометричними характеристиками пацієнток ($p > 0,05$), віковими категоріями ($\chi^2 = 2,98$, $p = 0,560$), даними анамнезу ($p > 0,05$), а також супутньою генітальною та екстрагенітальною патологіями ($p > 0,05$).

Вивчений зв'язок рівня експресії ER α та ЦОГ-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при ГПЕ. Дослідження показало, що різниця між алельними групами за рівнями експресії не є статистично достовірною, з p -значеннями, що перевищують поріг статистичної значущості у всіх випадках (χ^2 та F-тести показали значення $p > 0,05$).

Науково-доведені результати поглиблюють розуміння молекулярних основ патогенезу ГПЕ. Ці дані підкреслюють потребу шукати інші генетичні чи негенетичні фактори, які можуть впливати на розвиток ГПЕ. Це вказує на важливість розширення досліджень за межами вже відомих генетичних маркерів і може спонукати до розробки більш цілісних підходів у діагностиці та лікуванні цієї патології.

Ключові слова: аналіз захворюваності, ген рецептора естрогену альфа, генетичний поліморфізм, гіперплазія ендометрія, гіперпластичні процеси ендометрія, ендометрій, естроген, імуногістохімія, морфологічні зміни ендометрія, поліп ендометрія, рання діагностика, рецептор естрогену, статистичні дані, Сумський регіон, циклооксигеназа-2.

ANNOTATION

Tsyndrenko N. L. Morphogenetic features of endometrial hyperplastic processes. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 «Health care», Program Subject Area 222 – «Medicine». – Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2024.

The relevance of studying endometrial hyperplastic processes (EHP) is due to the significant prevalence of this pathology among women of different ages, its high potential to transform into endometrial cancer, and its impact on reproductive function, specifically being a cause of infertility. EHP can significantly impair the quality of life for women due to symptoms such as abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding, pain, and psychological discomfort. The treatment and management of EHP require substantial financial expenditures both for the healthcare system and for patients.

EHP are among the most common gynecological diseases in the world. There are no statistical data on their prevalence in Ukraine. EHP includes endometrial hyperplasia (EH) and endometrial polyps (EP), among which glandular, glandular-fibrous, and fibrous EP (GEP, GFEP, FEP, respectively) are distinguished.

EHP are estrogen-dependent hyperproliferative uterine pathologies that arise against the background of chronic hyperestrogenia with relative progesterone deficiency. Estrogens perform their role mainly through interaction with estrogen receptor alpha ($ER\alpha$). These are ligand-dependent transcription factors that regulate gene transcription through estrogen response elements, thereby executing their normal biological functions. However, abnormal $ER\alpha$ signaling can lead to many disorders, including various types of hyperproliferative diseases, including EHP.

$ER\alpha$ is encoded by the ESR1 gene, which is located on chromosome 6q25 and consists of eight exons and seven introns. The genes encoding $ER\alpha$ have many polymorphic variants, one of the most clinically significant of which is the single

nucleotide polymorphism PvuII (rs2234693), which results from the substitution of thymine (T) with cytosine (C) in the first intron of the gene. Modifications in the ESR1 gene lead to impaired receptor sensitivity to hormones.

Cyclooxygenase-2 (COX-2) is involved in the synthesis of prostaglandins from arachidonic acid. It plays a role in regulating resistance to apoptosis, inducing proliferation, and angiogenesis. COX-2 expression is stimulated by various growth factors, cytokines, and prostaglandins, which is associated with the inflammatory response and is considered a prognostic factor for malignancy. It is an indicator of the neoplastic transformation of normal cells into tumor cells. The level of COX-2 expression serves as a prognostic marker for targeted therapy.

Given the relevance of this topic, the presented dissertation is dedicated to studying the prevalence of endometrial hyperplastic processes in the Sumy region, their clinical manifestations, and their morphological, immunohistochemical, and molecular-genetic diagnostics.

To achieve the set goal, a cohort of 95 patients diagnosed with EH or EP, histologically verified after surgical treatment, namely hysteroscopic resection, at the Sumy Regional Clinical Oncology Center (Sumy, Ukraine) during 2020-2022, was recruited. These patients formed the main group. Additionally, to study the PvuII polymorphism of the ESR1 gene, a control group of 80 women without EHP was formed. Tissue samples from women who had taken non-steroidal anti-inflammatory drugs, hormones, and antihormonal medications were excluded from the study. All cases were divided into three groups based on histological examination results. Group I included 29 samples with non-atypical EH; group II – 11 samples with GEP; group III – 55 samples with GFEP.

To achieve the set objectives, the following research methods were used: general clinical, morphological, immunohistochemical, molecular-genetic, and statistical analysis methods. Anamnestic data, clinical manifestations, and the results

of morphological, immunohistochemical, and genetic studies were recorded in a specially created database.

The collection and analysis of the number of treated EHP cases in the Sumy region during the period 2011 – 2020 were conducted. According to the research results, there was an increase in the overall incidence of EHP. The peak incidence occurred in 2016. A correlation between EHP incidence and age was observed. In the older age groups, there was a predominance of local forms of EHP with a fibrous component.

The number of asymptomatic EHP cases is increasing. In 51% of cases, they were associated with an elevated body mass index or obesity, which is crucial as a constant risk factor for the progression of endometrial hyperplasia complex and tumor transformation. Approximately one-third of EHP cases are characterized by a recurrent course, the presence of concomitant hyperproliferative diseases (endometriosis, uterine leiomyoma), as well as extragenital pathology, highlighting the need for a comprehensive approach in the diagnosis and treatment of these patients.

The analysis of the morphological characteristics of EHP showed a predominant increase in the gland-to-stroma ratio compared to normal proliferative endometrium. In EH, numerous unevenly distributed glands of various shapes and sizes, sometimes cystically dilated, were determined. At the same time, the characteristics of the glandular epithelium, similar to the proliferative stage, are preserved. EPs formed from the basal layer of the endometrium and were characterized by localized proliferation of glands and stroma. GFEP was characterized by pronounced stromal fibrosis. Focal areas of lymphocytic infiltration were observed in both the stroma of the hyperplastic endometrium and polyp tissues, indicating an active reactive process.

The features of ER α and COX-2 expression in EHP have been studied. Positive ER α expression was found in all examined samples, both in the epithelial and stromal

components, and it was heterogeneous. There was no statistically significant difference between the groups of women with different histological variants of EHP in terms of estrogen ER α in both the epithelium and stroma ($F = 0.63$, $p = 0.54$; $F = 2.21$, $p = 0.12$, respectively). At the same time, a statistically significant lower degree of ER α expression in the stroma was established both in the overall EHP group and in each individual group ($p < 0.05$). COX-2 expression was found in the epithelium of all tissue samples with EHP, with the highest level in the GFEP group. No statistically significant difference in COX-2 expression between the three tissue groups with EHP was found ($F = 1.81$, $p = 0.197$). The expression levels of these proteins did not correlate with the patients' anthropometric parameters. A statistically significant direct correlation between COX-2 and ER α expression in the epithelium of endometrial glands in the GFEP group ($r = 0.91$, $p = 0.013$) and a direct correlation between ER α expression in the epithelium and stroma of the endometrium in the overall EHP tissue group ($r = 0.49$, $p < 0.01$) and in the GFEP group ($r = 0.55$, $p < 0.01$) were established.

Immunohistochemical diagnostics of ER α and COX-2 expression in EHP is an important tool for detailed identification of pathological changes in the endometrium, allowing differential diagnosis between different types of this pathology, determining the risk of their recurrence, progression, and malignant transformation, especially in women with risk factors and a burdened hereditary family history. The results of immunohistochemical studies of ER α and COX-2 expression can serve as criteria for a differentiated approach to the treatment strategy of EHP.

For the first time, the distribution of genotype variants for the PvuII polymorphism of the ESR1 gene in women with EHP in the Sumy region has been studied. The distribution was as follows: homozygotes for the major allele (T/T) – 31.6%, heterozygotes (T/C) – 49.5%, homozygotes for the minor allele (C/C) – 18.9%. For women without EHP, these figures were 30%, 52.5%, and 17.5%, respectively. No statistically significant difference was found in the distribution of

genotypes between women with and without EHP ($\chi^2 = 0.163$, $p = 0.922$). Additionally, no association was found between the PvuII polymorphism and the histological type of EHP ($\chi^2 = 4.14$, $p = 0.387$), anthropometric characteristics of patients ($p > 0.05$), age categories ($\chi^2 = 2.98$, $p = 0.560$), anamnesis data ($p > 0.05$), or associated genital and extragenital pathologies ($p > 0.05$).

The relationship between the expression levels of ER α and COX-2 depending on the genotype for the PvuII polymorphism of the ESR1 gene in EHP was studied. The study showed that the difference between allele groups in expression levels is not statistically significant, with p-values exceeding the threshold of statistical significance in all cases (χ^2 and F-tests showed p-values > 0.05).

Scientifically proven results deepen the understanding of the molecular basis of EHP pathogenesis. These data underscore the need to search for other genetic or non-genetic factors that may influence the development of EHP. This highlights the importance of expanding research beyond already known genetic markers and may encourage the development of more comprehensive approaches in the diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: incidence analysis, estrogen receptor alpha gene, genetic polymorphism, endometrial hyperplasia, endometrial hyperplastic processes, endometrium, estrogen, immunohistochemistry, morphological changes of the endometrium, endometrial polyp, early diagnostics, estrogen receptor, statistical data, Sumy region, cyclooxygenase-2.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A, Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med J.* 2021; 9(4), 342-351. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):342-351](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):342-351) (Особистий внесок: збір та аналіз даних щодо захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія в Сумському регіоні, аналіз отриманих результатів та формулювання висновків, підготовка статті до друку).

2. **Tsyndrenko N**, Lyndin M, Sikora K, Wireko A, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine.* 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864 (Особистий внесок: концептуалізація, набір пацієнтів, формування бази даних, гістологічне та імуногістохімічне дослідження зразків, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).

3. **Tsyndrenko N**, Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora K, Tsepochko D, Romaniuk A. Immunohistochemical characteristics of endometrial tissues in hyperplastic processes. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023; 1. 415. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423 (Особистий внесок: концептуалізація, набір пацієнтів, формування бази даних, гістологічне та імуногістохімічне дослідження зразків, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).

4. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A. Pvuii (rs2234693) polymorphism of the estrogen receptor alpha gene in women from Sumy oblast, Ukraine, with

endometrial hyperplastic process. *East Ukr Med J.* 2024; 12(1): 160-173. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):160-173](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):160-173) (Особистий внесок: концептуалізація, набір пацієнтів, формування бази даних, генетичне дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Tsyndrenko N**, Kravtsova J, Brusovtsov D, Nikolaenko J, Romanyuk A. Epidemiological characteristics of hyperplastic endometrial processes in Sumy region. *Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, Sumy, October 26-28, 2021.* – Sumy: Sumy State University. 2021: 29 (Особистий внесок: збір та аналіз даних щодо захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія в Сумському регіоні, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, оформлення постеру).

6. **Циндренко Н**, Линдін М, Лопа Я. Аномальна маткова кровотеча при гіперпластичних процесах ендометрія: імуногістохімічна діагностика. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 2023 квітень 4; Суми – Сумський державний університет, 2023. с 20-21 (Особистий внесок: набір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків, підготовка тез до друку).

7. **Циндренко Н**, Линдін М, Романюк А. Особливості експресії циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 2023 червень 9. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2023. с 141-143 (Особистий внесок: набір пацієнтів,

імуногістохімічне дослідження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків, підготовка тез до друку).

8. Lyndina Y, **Tsyndrenko N**, Hyriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S263 (*Особистий внесок: набір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

9. **Циндренко Н**, Линдін М. Імуногістохімічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 2023 жовтень 5-6; Київ. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2023. с 38-39 (*Особистий внесок: набір пацієнтів, імуногістохімічне дослідження, аналіз отриманих даних, формулювання висновків, підготовка тез до друку).*

10. **Циндренко Н**, Дядюра І. Генетична діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Sumy, April 24-25, 2024. – Sumy: Sumy State University, 2024: 123 (*Особистий внесок: набір пацієнток, генетичне дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів та формулювання висновків; оформлення постеру).*

ЗМІСТ

	Стр.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	25
1.1. Сучасні погляди на етіопатогенез, патоморфологію гіперпластичних процесів ендометрія, термінологія, класифікація, клінічні прояви.....	25
1.2. Роль естрогенових рецепторів у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.....	34
1.3. Роль циклооксигенази-2 у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.....	39
1.4. Роль однонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1 у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Інформаційна основа дослідження та загальноклінічні методи.....	47
2.2. Морфологічні методи дослідження.....	49
2.3. Імуногістохімічні методи дослідження.....	50
2.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження.....	52
2.5. Методи статистичного аналізу.....	54
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	56
3.1. Епідеміологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні за період 2011-2020 років.....	56

3.2. Клінічна характеристика груп пацієнтів з гіперпластичними процесами ендометрія.....	64
3.3. Патоморфологічна характеристика тканин з гіперпластичними процесами ендометрія.....	73
3.4. Експресія естрогенових рецепторів альфа при гіперпластичних процесах ендометрія.....	76
3.5. Експресія циклооксигенази-2 при гіперпластичних процесах ендометрія.....	84
3.6. Зв'язок експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 залежно від антропометричних показників.....	88
3.7. Поліморфізм RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія.....	89
3.8. Зв'язок рівня експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія.....	100
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	105
ВИСНОВКИ.....	119
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	123
ДОДАТКИ.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

EIN – ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (Endometrial Intraepithelial Neoplasia)

ER α – рецептор естрогену альфа (Estrogen Receptor α)

ER β – рецептор естрогену бета (Estrogen Receptor β)

PCR – полімеразна ланцюгова реакція (Polymerase chain reaction)

PG – простагландин (Prostaglandins)

RvuII – однонуклеотидний поліморфізм гена ESR1

АМК – аномальна маткова кровотеча

Ген ESR1 – ген рецептора естрогену альфа

ГЕ – гіперплазія ендометрія

ГРС – гістерорезектоскопія

ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрія

ДВ – діагностичне вишкрібання

ІМТ – індекс маси тіла

ЗПЕ – залозисті поліпи ендометрія

ЗФПЕ – залозисто-фіброзні поліпи ендометрія

ПЕ – поліп ендометрія

ФПЕ – фіброзні поліпи ендометрія

ВСТУП

Актуальність теми дослідження.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є одними з найбільш поширених гінекологічних захворювань у світі [1]. Вони часто є причиною непліддя, порушення оваріально-менструального циклу [2]. ГПЕ є попередниками ендометріоїдної аденокарциноми ендометрія, що є найбільш розповсюдженим гістологічним типом гінекологічного раку в розвинених країнах світу [3,4]. Своєчасне виявлення цих процесів може допомогти запобігти розвитку злоякісного захворювання [5]. ГПЕ трапляються у жінок різних вікових груп [6]. Хоча вони частіше зустрічаються в пременопаузальному періоді (до 60-76%), спостерігається стійка тенденція до їх "омолодження" [7]. До ГПЕ відносять гіперплазію ендометрія (ГЕ) та поліпи ендометрія (ПЕ) [8]. Поширеність ПЕ у жінок коливається від 7,8% до 34,9% у різних популяціях [9]. Цей показник зростає з віком. Частота виникнення раку ендометрія в поліпах варіюється в різних досліджуваних популяціях від 1,1% до 4,9% [10,11]. Ризик малігнізації ГЕ в ендометріоїдну аденокарциному коливається від 1,0% (для ГЕ без атипії) до 46,2% (для атипової ГЕ) [12].

ГПЕ характеризується нерегулярною проліферацією ендометріальних залоз і збільшенням співвідношення ендометріальних залоз до строми [2]. Основним етіологічним фактором є тривала естрогенна стимуляція тканин ендометрія при відносному дефіциті врівноважуючого впливу прогестерону [13]. Дія естрогену реалізується через його зв'язування зі специфічними ядерними рецепторами – рецепторами естрогену (ER) [14]. Останні мають кілька підтипів: ER α та ER β [15]. ER α є гормонально керованими факторами транскрипції, які відіграють вирішальну роль в контролі клітинного поділу, розвитку, відтворення та метаболізму. Аберантна функція ER α призводить до порушення регуляції вищезазначених біологічних ознак, що згодом призводить

до пухлинної трансформації та прогресування [16]. Порушення експресії ER α може викликати багато гіперпроліферативних захворювань, в тому числі й ГПЕ. Експресія ER α значною мірою передбачає відповідь на гормонотерапію при ГПЕ [17].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) є ферментом, що бере участь у метаболічному перетворенні арахідонової кислоти в простагландини [18]. Вона залучена у процеси регуляції апоптозу, ангиогенезу, проліферації, запалення. ЦОГ-2 відіграє багатогранну роль в канцерогенезі. Пригнічення активності цих білків може сприяти регресу злоякісних пухлин, що робить їх перспективним терапевтичним засобом у сучасній онкології [19].

ER α кодується геном рецептора естрогена α (ESR1). Він розташований у хромосомі 6 у локусі бр25 і складається із восьми екзонів і семи інтронів. На сьогодні описано безліч однонуклеотидних поліморфізмів, одним із яких є найбільш клінічно важливий RvuII (rs2234693). Він виникає в результаті заміни нуклеотида тиміна (T) на цитозин (C) (T397C) в першому інтроні гена. Зміни в гені ESR1 спричиняють порушення та втрату чутливості рецепторів до гормонів [20-23]. Таким чином, генетичні аномалії, включаючи поліморфізми та варіації в рівнях експресії генів, що кодують ER α , можуть порушувати функцію естрогену, що в свою чергу може призводити до розвитку ГПЕ.

Незважаючи на те, що ГПЕ є поширеним гінекологічним захворюванням, інформації щодо прогресування до раку ендометрія та його патогенез мало [24]. Таким чином необхідні оцінка ендометрію та скринінг, щоб виявити можливість малігнізації ГПЕ [25]. Патогістологічна та імуногістохімічна діагностики біоптатів ендометрія використовуються для оцінки ризику прогресування гіперпластичних уражень ендометрію [3]. Існує очевидна потреба оптимізувати порогове значення для позитивного результату експресії ER α та визначити додаткові прогностичні біомаркери відповіді на терапію прогестинами [26]. Розуміння механізмів оптимальної передачі сигналу естрогену є ключовим

елементом для максимального збереження жіночого здоров'я. Вивчення експресії ER α , ЦОГ-2, генетичних поліморфізмів допомагає зрозуміти механізми, що лежать в основі ГПЕ, може сприяти їх ранній діагностиці та прогнозуванню ризику їх прогресування до злоякісних новоутворень, виявити молекулярні мішені для терапевтичного втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету № 0119U100887 «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів» та є складовою частиною науково-дослідної роботи «Розробка методу діагностики та прогнозування перебігу пухлин з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену та циклооксигенази» (номер державної реєстрації 0123U100111) профінансованої Міністерством освіти і науки України, де дисертантка була відповідальним виконавцем. Тема дисертаційної роботи була затверджена на засіданні Вченої ради Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України (протокол № 14 від 05.06.2024).

Мета роботи:

Вивчити клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості експресії ER α та ЦОГ-2 при ГПЕ, а також з'ясувати роль однонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1 у розвитку ГПЕ.

Завдання дослідження.

1. Дослідити кількість випадків ГПЕ у жінок Сумського регіону.
2. Оцінити клінічні прояви у жінок з ГПЕ.

3. Дослідити морфологічні та імуногістохімічні особливості експресії ER α та ЦОГ-2 при різних типах ГПЕ та їх зв'язок з антропометричними показниками.
4. Визначити частоту алельних варіантів поліморфізму RvuII гена ESR1 у хворих на ГПЕ та жінок контрольної групи.
5. Дослідити зв'язок рівня експресії ER α та ЦОГ-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при ГПЕ.
6. Визначити доцільність імуногістохімічних та генетичних досліджень за вивченим поліморфізмом при ГПЕ.

Об'єкт дослідження: гіперпластичні процеси ендометрія.

Предмет дослідження: епідеміологічна характеристика ГПЕ у Сумському регіоні; клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості ГПЕ; участь одонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1 у розвитку ГПЕ.

Методи дослідження: клінічні, морфологічні, імуногістохімічні, молекулярно-генетичні, методи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі проведено аналіз зібраних даних щодо кількості пролікованих випадків ГПЕ у Сумському регіоні у період 2011 – 2020 років. Виконано комплексний аналіз даних анамнезу, клінічних проявів, морфологічних та імуногістохімічних особливостей ГПЕ. Встановлений зв'язок між експресіями ER α в епітелії та стромі ендометрія, а також між ER α та ЦОГ-2 у ендометріальному епітелії, може вказувати на їх синергічну участь у ініціюванні та прогресуванні ГПЕ, а також можливій участі у подальшій злоякісній трансформації.

Уперше вивчено частоту алельних варіантів гена ESR1 за RvuII поліморфізмом у пацієток з ГПЕ, що мешкають у Сумському регіоні України та досліджено його зв'язок з гістологічними варіантами ГПЕ,

антропометричними показниками, віковими категоріями, даними анамнезу, супутньою патологією жінок з ГПЕ, а також зі ступенем експресії ER α в епітеліальному та стромальному компонентах та ЦОГ-2.

Практичне значення отриманих результатів.

Матеріали дисертаційної роботи поглиблюють теоретичні знання про причини й особливості механізмів розвитку ГПЕ, їх клінічні прояви та своєчасну діагностику. Дослідження в цій сфері дозволяють краще розуміти механізми малігнізації та знаходити шляхи для ефективної профілактики та ранньої діагностики раку ендометрія. Результати імуногістохімічної діагностики експресії ER α та ЦОГ-2 можуть бути використані при виборі тактики ведення та лікування ГПЕ.

Поліморфізм RvuII гена ESR1 не може бути використаний як надійний генетичний маркер для діагностики ГПЕ або для визначення ризику їх розвитку у пацієток в Сумському регіоні України. Це вказує на необхідність пошуку інших генетичних маркерів, які можуть бути більш ефективними у прогнозуванні розвитку та прогресування ГПЕ.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу морфологічних кафедр у навчальний та науковий процеси, а саме – кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету, кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету, кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету (Додаток Б).

Також матеріали дисертаційного дослідження впроваджені у практичну діяльність лікарів-онкологів-гінекологів в КНП СОР «Сумський обласний

клінічний онкологічний центр» та лікарів-акушер-гінекологів в КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР.

Особистий внесок здобувача.

Вибір теми дисертації, формулювання мети та завдань дослідження виконано під керівництвом наукового керівника – доктора медичних наук, професора Романюка А. М. Дисертантка самостійно здійснила пошук та аналіз літературних даних, обґрунтувала актуальність теми дослідження. Здобувачка особисто провела збір статистичної інформації щодо кількості випадків ГПЕ у Сумському регіоні, виконала набір пацієнтів з ГПЕ, збір анамнезу та клінічних проявів, створила базу даних пацієнтів та сформулювала групи.

Авторка брала безпосередню участь у виконанні морфологічних та імуногістохімічних досліджень під керівництвом кандидата медичних наук Линдіна М. С. та наукового керівника доктора медичних наук, професора Романюка А. М. Генотипування пацієнток за досліджуваним поліморфізмом було виконано в науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету під керівництвом професора Гарбузової В. Ю.

Здобувачка виконала статистичний аналіз одержаних результатів та їх інтерпретацію. Написала дисертаційну роботу та сформулювала основні положення та висновки.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: Міжнародній науково-практичній конференції Biomedical Perspectives III (26-28.10.2021 р.; м. Суми, Україна), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)» (04.04.2023 р.; м. Суми, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях

глобального характеру» (09.06.2023 р.; м. Ужгород, Україна), 35-ому Європейському конгресі патології (09–13.09.2023 р.; м. Дублін, Ірландія), Науково-практичній конференції, присвяченій 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії» (05-06.10.2023 р.; м. Київ, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції Biomedical Perspectives IV (24-25.04.2024 р.; м. Суми, Україна).

Кількість публікацій. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 4 статті, зокрема 3 статті у наукових виданнях України (2 статті у журналах категорії Б та 1 стаття у журналі категорії А, що включена до науково-метричної бази даних Scopus), 1 – в закордонному журналі, який індексується в науковометричній базі даних Scopus (Q3); 6 тез доповідей у матеріалах міжнародних та Всеукраїнських науково-практичних конференцій, 1 з яких індексується наукометричною базою даних Web of Science.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 164 сторінках друкованого тексту; складається з анотації (українською та англійською мовами), переліку публікацій (10 назв), змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, розділу результатів власних досліджень, розділу аналізу та обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертаційна робота містить 32 рисунки, 17 таблиць, 2 додатки, 257 використаних літературних джерел.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на етіопатогенез, патоморфологію гіперпластичних процесів ендометрія, термінологія, класифікація, клінічні прояви.

ГПЕ належать до найпоширеніших гінекологічних захворювань у світі, що мають значний вплив на життя багатьох жінок [1]. ГПЕ включають різні морфологічні зміни ендометрія, які характеризуються збільшенням співвідношення ендометріальних залоз до стромы порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм [27]. До ГПЕ відносять ГЕ та ПЕ [28]. ГПЕ зустрічаються у жінок різних вікових груп [6]. Через ановуляцію, спричинену хронічною гіперестрогенемією, ГПЕ є однією з причин непліддя у жінок репродуктивного віку [7].

Більшість видів раку ендометрія, особливо ендометріоїдних карцином, розвиваються через попередній стан – атипову гіперплазію ендометрію, яка, у свою чергу, виникає на фоні ГПЕ [8]. Рак ендометрію є найпоширенішим гінекологічним злоякісним новоутворенням, і його захворюваність значно зросла в останні роки [29-38]. Гіпотетично ця тенденція пояснюється зростанням поширеності ожиріння, а також змінами в жіночих репродуктивних планах [39]. Темп малігнізації також визначається такими чинниками, як ступінь архітектурних аномалій і наявність або відсутність ядерної атипії [40].

Ендометрій піддається складній регенерації та диференціації під час менструального циклу людини. Процес відшарування, регенерації та диференціювання ендометрія керується стероїдними гормонами яєчників і готує ендометрій і внутрішньоутробне середовище до імплантації ембріона та встановлення вагітності [41]. Естрогени відіграють вирішальну роль у розвитку та функції жіночої репродуктивної системи та вторинних статевих ознак. Вони також впливають на інші системи, такі як серцево-судинна, опорно-руховий

апарат, центральна нервова та імунна системи. Чотири стероїдні гормони належать до сімейства естрогенів: естрон, естрадіол, естріол і естретрол. Естріол і естретрол присутні в основному під час вагітності. Естрон присутній під час менопаузи, тоді як естрадіол є переважною формою протягом репродуктивних років. Естрадіол сприяє проліферації клітин в ендометрії та молочній залозі, починаючи з періоду статевого дозрівання, тоді як під час вагітності домінуючі форми готують молочну залозу до виробництва молока [42]. Морфологія ендометрія постійно змінюється в репродуктивний період залежно від рівня стероїдних гормонів яєчників і зазнає атрофічних змін під час менопаузи внаслідок їх недостатності [43].

Стероїдні гормони, особливо естроген, відіграють ключову роль у патогенезі ГПЕ [44]. Їх ліпофільна структура дозволяє естрогену вільно проходити через клітинну мембрану та зв'язуватися з ER в ядрі, контролюючи експресію генів, в тому числі тих, що кодують ER і фактори росту. Вплив естрогену без протидії прогестерону сприяє активації онкогенів та інактивації генів-супресорів пухлин, порушуючи регуляцію клітинного циклу та призводячи до дисфункції білків, залучених до інвазії та прогресування пухлини. Вважається, що дисбаланс між клітинною проліферацією та апоптозом під впливом концентрації статевих стероїдів є одним із механізмів, що лежать в основі розвитку захворювань ендометрія, як доброякісних, так і злоякісних, в тому числі й ГПЕ. Таким чином, визначення гормональної відповіді ендометрію в нормальному ендометрії, а також у доброякісних, передракових і злоякісних утвореннях є дуже важливим для характеристики потенційно злоякісних змін [45].

Патогенез ПЕ до кінця не з'ясований [46-47], особливо у жінок у постменопаузі без симптомів [45]. ПЕ виникають як моноклональне розростання генетично змінених стромальних клітин, які постачаються товстою

судинною ніжкою та покриваються вторинно індукованим поверхневим епітелієм і залозами [48].

Гормональні порушення, такі як ановуляція, дефект лютеїнової фази, надлишок естрогену або терапія естрогеном, можуть впливати на утворення ПЕ. Жінки з ожирінням можуть мати підвищену периферичну доступність естрогену через низький рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, й андрогенної ароматизації до естрогену в жировій тканині. Естрогенна безперервна стимуляція може призвести до інтраепітеліальних уражень ендометрія (Endometrial Intraepithelial Neoplasia – EIN) [49].

Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я (Десяте видання, Австралійська модифікація, 2017 рік) ГПЕ включають:

N84 Поліп жіночого статевого органа

N84.0 Поліп тіла матки

N85 Інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки

N85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія: кістозна, залозисто-кістозна, поліпоїдна

N85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія атипова [50].

У 1994 році ВООЗ рекомендувала систему класифікації, засновану на гістологічних особливостях уражень ГЕ, намагаючись стратифікувати ГЕ на основі їх потенціалу злоякісної трансформації. Система була зосереджена на структурі залозистої/стромальної архітектури ендометрія та наявності або відсутності цитологічної атипії. Згідно цієї класифікації виділяють просту ГЕ без атипії, просту атипову ГЕ, комплексну ГЕ без атипії, комплексну атипову ГЕ [27]. Проліферація ендометрія без цитологічної атипії характерна для ГЕ, а проліферація ендометрія з цитологічною атипією – для атипової ГЕ. Наступний підрозділ ґрунтувався на ступені складності та скупченості залоз. Ураження без

атипії та мінімальне або помірне скупчення залоз ідентифікували як «просту гіперплазію». Відсутність атипії та більше скупчення залоз були визначені як «комплексна гіперплазія». Якщо ураження мали цитологічну атипію без скупчення залоз, це класифікували як «просту атипову гіперплазію». Якщо були і цитологічна атипія, і скупченість залоз, це класифікували як «комплексну атипову гіперплазію». Існує статистично значуща різниця в ризику прогресування ГЕ до карциноми між пацієнтами з ГЕ без атипії (ризик 2%) і пацієнтами з атиповою ГЕ (ризик 23%) [34, 41].

У 2000 році група гінекологічних патологів розробила класифікацію інтраепітеліальних уражень ендометрія (EIN), що базується на комп'ютеризованому морфометричному аналізі. Здійснюється морфологічна D-оцінка, яка визначає співвідношення об'єму стромы до загального об'єму тканини. Загальний об'єм тканини включає епітелій, просвіт залоз та об'єм стромы. Ендометріальна тканина класифікується як доброякісна, якщо $D > 1$, і як EIN, якщо $D < 1$ [27, 50]. EIN визначає моноклональні проліферації архітектурно та цитологічно змінених неопластичних залоз, які потенційно можуть розвинути в ендометріюадну аденокарциному [51].

У 2014 році ВООЗ запропонувала нову класифікацію ГЕ, згідно якої виділяють ГЕ без атипії та атипову ГЕ/ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію (EIN) [8, 17, 27]. Інтерпретація гістопатологічних змін ГЕ з атипією або без неї може бути складною [51]. Ризик розвитку раку ендометрія становить 1–3 % при ГЕ без атипії та 8–29 % при ГЕ з атипією [52].

ГЕ – це неінвазивна проліферація ендометріальних залоз неправильних розмірів та форм без значної цитологічної атипії [3, 24]. Збільшення кількості тканинних елементів при ГЕ здійснюється шляхом проліферації клітин, тобто їх розмноженням непрямым (мітотичним) та прямим (амітотичним) поділом. Вона є результатом безперервної естрогенної стимуляції тканини ендометрію з відносним дефіцитом врівноважуючих ефектів прогестерону [53-54].

Діагностичні критерії ГЕ ґрунтуються на оцінці співвідношення залозистого і стромального компонентів ендометрія, а також на виявленні або відсутності атипових епітеліальних клітин. ГПЕ характеризується проліферацією залоз ендометрія, що призводить до збільшення співвідношення залоз до строми понад 50%, тоді як у нормальному проліферативному ендометрії це співвідношення становить менше 50% [55]. Залози зазвичай мають округлу форму і різну величину; часто вони розширені, кістоподібні. Але, як правило, вони неправильної форми, такі, що галузяться [56]. Ендометріальні залози вистелені мономорфним призматичним одношаровим епітелієм з подовженими веретеноподібними ядрами, довжина яких орієнтована перпендикулярно базальній мембрані. Ядра епітеліальних клітин характеризуються рівномірним розподілом хроматину. Цитоплазма епітелію залоз слабо виражена, базофільна. У кістозно розтягнутих залозах епітелій може бути низьким призматичним або кубічним [27]. Інколи виявляються вогнища плоскоклітинної метаплазії. В епітелії залоз та стромальних клітинах часто виявляються фігури мітозів. Більшість ГЕ представлено залозами проліферативно-маткового типу, і лише інколи вони імітують секреторно-матковий епітелій [27, 57].

Інколи зміни, характерні для ГЕ можуть бути представлені невеликим вогнищем в ендометрії, який за всіма ознаками не є гіперплазованим. В таких випадках необхідно використовувати термін «вогнищева гіперплазія» [56, 58].

При вишкрібанні слизової оболонки матки зазвичай отримують рясний зішкріб з великою кількістю фрагментів м'якої рожевої набряклої тканини. Якщо вишкрібанню передувала масивна маткова кровотеча зішкріб може бути мізерним, кількість тканинних фрагментів невелика. Останні можуть мати строкатий вид через наявність вогнищ некрозу і крововиливів [56].

ПЕ – це локалізовані розростання тканини ендометрію [59], що складається з різної кількості залоз, строми та кровоносних судин, вкритих епітелієм [60-64]. Більшість ПЕ є вогнищевою гіперплазією ендометрію, що

походить із базального шару [47]. Строма ПЕ складається з фібробластоподібних веретеноподібних клітин, між якими визначається позаклітинна сполучна тканина. У стромі часто є великі кровоносні судини, що галузяться з товстими стінками. Епітелій ПЕ може бути активним, псевдошаровим, а після менопаузи – неактивним і плоским. Залежно від реакції на гормони яєчників ПЕ поділяють на три групи: зрілі функціонуючі поліпи, незрілі нефункціонуючі поліпи та нефункціонуючі аденоматозні поліпи [61]. Поліпи можуть бути одиничними або множинними, різного розміру, сидячими або на ніжці [65]. ПЕ зазвичай виглядають як солідні утвори розмірами 0,5 – 1,0 см, хоча можуть бути і великими, виповнювати значну частину порожнини тіла матки, або навіть виходити за її межі у цервікальний канал. Найбільш часто поліпи локалізуються у ділянці дна або в кутах тіла матки, характеризуються м'якоеластичною консистенцією із гладкою зовнішньою поверхнею блідо-рожевого кольору або темнобагряного при порушенні кровообігу [66].

Існують різні класифікації ПЕ. Найбільш раціональним є поділ поліпів на основі співвідношення і структурних особливостей залозистого і стромального компонентів. Зазвичай розрізняють залозисті, залозисто-фіброзні, фіброзні ПЕ (ЗПЕ, ЗФПЕ та ФПЕ відповідно), аденоматозні, поліпи, покриті функціональним шаром ендометрія, аденоматозні поліпи і поліпи слизової істмічної частини матки. Морфологічні особливості ПЕ не мають клінічного значення (окрім аденоматозних поліпів), однак вони допомагають ідентифікації ураження і диференційній діагностиці з гіперпластичними змінами ендометрія. В ПЕ на окремих ділянках можливий розвиток гіперпластичного процесу типу неатипової ГЕ. В останній можна спостерігати метапластичні зміни епітелію плоскоклітинного типу [67].

Malpica A. et al. поділяє ПЕ на гіперпластичні, атрофічні, функціональні, змішані і міоматозні. Гіперпластичні ПЕ являють собою найбільш поширену форму ПЕ і характеризуються залозистою проліферацією зі змінними формою

та розмірами. Вони обмежені проліферативним епітелієм з мітотичною активністю; міжзалозиста строма може бути зменшена. Диференціація від ГЕ в такому випадку проводиться за наявності судин із типово потовщеними стінками та на фоні зовнішнього вигляду ендометрію, - проліферативного, атрофічного або секреторного. Атрофічні ПЕ розвиваються в постменопаузі як ендометріальні структури з розширеними кістозними залозами різного ступеня, відмежовані кубічним епітелієм, який позбавлений мітотичної активності, розділений фіброзною стромою. Функціональні ПЕ реагують на гормональні стимули, виявляють проліферативні зміни або можуть мати недостатньо розвинуті секреторні функції порівняно з ендометрієм, що поруч. Строма їх може бути щільною, набряклого. Змішані ПЕ характеризуються наявністю залоз, які обмежені епітелієм ендометріюідного або ендocerвікального типів, розташовані, зазвичай, у фіброзній стромі. Вони часто мають муцинозну метаплазію типову для постменопаузального періоду. Міоматозні ПЕ являють собою велику кількість гладкомязової тканини разом із залозами, оточеними стромою ендометрію. Часто характеризуються наявністю в'їчної, муцинозної або еозинофільної метаплазії [68].

У зішкребі ендометрія поліп зазвичай представлений дрібними і крупними фрагментами з нерівномірним розподілом залоз і відносно щільною стромою. Оскільки формування поліпа пов'язано з поступовим збільшенням вогнищевої гіперплазії базального шару [69], залозистий компонент поліпа слабо реагує на вплив гормонів. Тому знайти фрагменти поліпа у зішкребі ендометрія, виконаного в кінці лютеїнової фази менструального циклу не складає таких труднощів, як у зішкребі слизової тіла матки під час фолікулярної фази циклу [70]. ПЕ великого розміру необхідно диференціювати від аденосаркоми ендометрія [71].

Поліпи вражають жінок усіх вікових груп, зазвичай у віці від 40 до 60 років [47]. Згідно з попередніми дослідженнями, поширеність ПЕ коливається

від 10 до 40% серед жінок усіх вікових груп [72]. Більшість ПЕ є доброякісними ураженнями, але приблизно 3–5% ПЕ вважаються передраковими або злоякісними [73]. Фактори пов'язані з передраковими і злоякісними змінами ПЕ, до кінця не вивчені [74]. ПЕ можуть спонтанно регресувати приблизно в 25% випадків, особливо поліпи невеликих розмірів (<1,0 см) [75-76].

Клінічно ГПЕ проявляються аномальною матковою кровотечею (АМК), кровотечею в постменопаузі [46, 77-80], непліддям або можуть протікати безсимптомно [81-82]. ПЕ є найпоширенішою причиною АМК серед усіх патологій ендометрія (39,3%). ГЕ спричиняють їх у 15,5% випадків [83]. Переважна більшість пацієток (майже 64%) з ПЕ мають поєднану гіперпроліферативну патологію, що потребує індивідуального підходу до планування обсягу діагностичного обстеження та вибору методу лікування [84].

Наявність симптоматичних кровотеч та постменопаузальний стан у жінок з ГПЕ підвищують ризик злоякісної трансформації [83, 85]. Серед безсимптомних жінок у постменопаузі з ГПЕ рівень злоякісних новоутворень становить від 0% до 3% [86].

ГПЕ зазвичай виявляють під час обстеження жінок із АМК, постменопаузальною кровотечею, а також можуть бути випадково виявлені у жінок без кровотечі, які обстежуються за іншими показаннями [87]. ГПЕ можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження [59], гістероконтрастної сонографії, гістеросальпінгографії, біопсії ендометрія та вишкрібання матки, але діагностична гістероскопія вважається золотим стандартом методу з найбільшою чутливістю та специфічністю, а також з можливістю лікування одночасно [88].

Факторами ризику розвитку та малігнізації ГПЕ є вік, надмірна вага, ожиріння [89], артеріальна гіпертензія, постменопаузальний період, прийом тамоксифену [25, 46, 61, 76, 90-91], раннє менархе, пізня менопауза [45], діабет,

дисліпідемії [92-93], спадковий неполіпозний колоректальний рак і безперервне використання екзогенних естрогенів [94]. ІМТ є постійним і провідним фактором ризику гіперплазії ендометріального комплексу або раку [95].

Потенціал малігнізації ГПЕ недостатньо розкритий [11]. Систематичний огляд і мета-аналіз показали, що ризик злоякісної трансформації при ПЕ був у 4,4 рази вищий у жінок із постменопаузальними кровотечами порівняно з безсимптомним перебігом ПЕ в постменопаузі [87]. S. Vel et al. в одноцентровому ретроспективному дослідженні показали, що ризик злоякісного ураження при ПЕ є високим (12%) у пацієнтів у віці старше 59 років у період менопаузи при наявності симптоматично кровотечі [96]. Ризик малігнізації збільшується при наявності кількох поліпів (поліпозі ендометрія) порівняно з поодинокими ПЕ [97]. Не було виявлено істотного фактора ризику злоякісності серед різних граничних розмірів поліпа [98].

Оскільки клінічні характеристики є можливими предикторами раку ендометрія а ГПЕ є його попередниками, їх також слід брати до уваги при оцінці ризику та при складанні планів лікування. Це не тільки приносить користь у процесі діагностики захворювань, але й може призвести до підвищення ефективності лікування [94].

ГПЕ є найпоширенішою патологією матки у пацієнтів із захворюванням молочної залози, які отримують тамоксифен. Він має антиестрогенні властивості, виявляє слабку естрогенну дію на ендометрій людини, що призводить до спектру проліферативних уражень ендометрія, а саме – ГПЕ [99]. Оцінка ендометрію перед початком лікування тамоксифеном і регулярний скринінг ендометрію під час його застосування, є необхідними для пацієнтів з раком молочної залози [100-101].

1.2. Роль естрогенових рецепторів у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія

Естроген є стероїдним гормоном, який виділяється яєчниками, наднирниковими залозами, жировою тканиною [102]. Він бере участь у проліферації, диференціації та фізіологічних функціях репродуктивних органів, таких як молочна залоза, матка, яєчники, маткові труби, піхва [103]. Крім того, естроген виконує різні важливі ролі в нерепродуктивних органах і тканинах, залучених до скелетної, імунної, серцево-судинної та центральної нервової систем, а також у метаболізмі [104].

Фізіологічна роль естрогену в жіночому ендометрії добре встановлена. На підставі реакції на стероїдні гормони (прогестерон, андроген й естроген) ендометрій розрізняють проліферативну і секреторну фази. Ендометрій є основною тканиною-мішенню для естрогену [102]. Естроген взаємодіє з ER й індукує проліферацію слизової під час проліферативної фази та синтез рецептора прогестерону, який готує ендометрій до секреторної фази [89], [105]. Порушення рецепції ER може викликати багато захворювань, в тому числі ГПЕ, які вражають багатьох жінок репродуктивного віку. ER відіграють також регуляторну роль у таких поширених захворюваннях, як рак молочної залози, остеопороз, нейродегенеративні захворювання, ураження печінки та рак легенів [106-107]. Рецептори стероїдних гормонів одночасно активні в багатьох тканинах і здатні змінювати функцію один одного [33].

Виділяють два основні типи ER – ER α та ER β [108], які кодуються незалежними генами (ESR1/ESR2) відповідно [27]. ER виконують свої функції як геномними (ядерними), так і швидкими негеномними (позаядерними) механізмами [109].

ER α в основному розподіляється в молочних залозах, матці та піхві, відіграючи домінуючу роль, тоді як ER β відіграє важливу роль у гіпоталамусі,

тимусі, селезінці, легенях, яєчниках, простаті та яєчках. Класичним механізмом ER є дифузія естрогену та міцне зв'язування з рецептором. Він регулює експресію генів шляхом зв'язування з елементами відповіді на естрогени на генах-мішенях або взаємодії з основними факторами транскрипції для активації або інгібування експресії цільового гена. Ці два типи рецепторів експресуються в жировій тканині, скелетних м'язах, печінці, підшлунковій залозі та інших метаболічних тканинах, а також у центральній нервовій системі та беруть участь у регуляції багатьох функцій [110].

Вперше ER відкрив у 1958 році Елвуд Дженсен, показавши, що репродуктивні жіночі тканини здатні поглинати естроген із кровообігу шляхом зв'язування з білками. Пізніше він продемонстрував, що естроген-зв'язані рецептори здатні мігрувати до ядра, де вони можуть стимулювати транскрипцію генів. Понад 20 років потому перший ER людини (відомий сьогодні як ER α) був клонований за допомогою РНК клітинної лінії раку молочної залози людини MCF-7. Подібним чином другий ER (відомий сьогодні як ER β) був описаний через десять років дослідницькою групою під керівництвом доктора Яна-Аке Густафссона [111-112].

Нещодавно в клітинах-мішенях було виявлено новий тип білка, що зв'язує естроген – G-білковий рецептор естрогену (G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1 – GPER1), пов'язаний з білком G, або мембранний ER. На відміну від ядерних ER α і ER β , які були виділені традиційними біохімічними підходами, GPER1 було ідентифіковано методами молекулярного клонування [111-115]. Коли естроген зв'язується з ліганд-зв'язуючим доменом ER, останній активується, транслокується в ядро та діє на елемент відповіді естрогену, який знаходиться у вищестоящому промоторі цільових генів й активує транскрипцію цільових генів [116].

Дослідження показали, що експресія ER, включаючи ER α , ER β і GPER1 в ендометрії, є критичною для нормального менструального циклу та подальшої

вагітності [37]. ER α сприяють естроген-залежній клітинній проліферації ендометрія під час фолікулярної фази менструального циклу та тісно пов'язані із підвищеним ризиком ендометріального раку, тоді як ER β мають протилежний антипроліферативний вплив на функцію ER α . Вважається, що ER β запобігають небажаній ER α -опосередкованій дії естрадіолу [117]. GPER1 сильно виражені при атиповій ГЕ, але їх прояв у пацієнтів з ендометріальним раком є парадоксальним. Ефективне лікування захворювань, пов'язаних з ендометрієм, залежить від розуміння фізіологічної функції ER. Однак набагато менше відомо про сигнальні шляхи, через які ER функціонують в нормальному ендометрії [95] або при їх захворюваннях [95, 118].

В останні десятиліття наше механістичне розуміння дії рецепторів стероїдних гормонів значно розширилося. Ранні дослідження характеризували здатність рецепторів стероїдних гормонів діяти як фактори транскрипції, внутрішньоклітинно зв'язуючи свої ліганди та діючи в ядрі, впливаючи на експресію генів [114].

Повний розмір ER α становить 595 амінокислот і 67 кДа. ER β має довжину 530 амінокислот і 59 кДа. Основна відмінність між двома білками полягає в тому, що ER β має коротший амінокінцевий домен, ніж ER α [111]. ER є типовими членами надродини ядерних рецепторів [108, 116, 119], яка включає рецептори, які опосередковують ефекти стероїдних гормонів, гормонів щитоподібної залози, ретиноїдів і вітаміну D [120]. Члени цієї надродини мають спільні доменні структури, включаючи домен зв'язування ДНК і домен зв'язування ліганду (останній відомий як регулятор транскрипції класичного гена) [22, 121]. Основні функціональні домени називаються A/B, C, D та E/F і присутні в обох повнорозмірних структурах рецептора. Ділянка A/B представляє амінокінцевий домен (amino-terminal domain – NTD), який бере участь у трансактивації транскрипції генів, і містить «цинковий палець», який забезпечує зв'язування з цільовими послідовностями. Ділянка C відповідає

домену зв'язування ДНК (DNA binding domain – DBD), який сприяє димеризації ER та зв'язуванню зі специфічними послідовностями в хроматині. Ці канонічні послідовності відомі під спільною назвою елементів реакції на естроген (estrogen response elements – ERE) [111, 122]. D-домен є шарнірною областю, яка з'єднує домени C і E і здатна зв'язуватися з білками-шаперонами. Ця область також містить сигнал ядерної локалізації, який демаскується при зв'язуванні естрогену, дозволяючи комплексам рецептор-ліганд переміститися до ядра. У карбоксикінцевій E/F-області, також відомій як домен зв'язування ліганду, міститься ділянка зв'язування естрогену разом із сайтами зв'язування коактиваторів і корепресорів. Нарешті, два додаткові регулятори транскрипційної активності рецептора естрогену, відомі як домени функції активації (activation function – AF) AF1 і AF2, розташовані в межах NTD і DBD відповідно. Механізми регуляції транскрипції, опосередковані цими рецепторами, включають синергічний ефект AF1 і AF2. На відміну від AF2, для активації AF1 не потрібне зв'язування з гормонами або стероїдами (рис. 1.2.1) [111, 121], ліпідами [123].

Крім того, існують швидкі реакції на естрогени, які не включають геномну передачу сигналів і відомі як непряма негеномна передача сигналів. Вони опосередковуються через виробництво вторинного месенджера та шляхи активації протеїнкінази, що призводить до сигнальних каскадів, які зрештою регулюють експресію генів без участі естрогенів, як у випадку ліганд-залежної активації [108]. Найважливіші внутрішньоклітинні каскади включають каскад фосфоліпаза C/протеїнкіназа C, шлях мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase – MAPK), шлях фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase – PI3K) і каскад циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ)/протеїнкінази А. Цікаво, що було описано взаємодію між негеномними та геномними сигнальними шляхами, що призводить до регуляції факторів

транскрипції шляхом фосфорилювання, опосередкованого протеїнкіназою [42, 103, 119, 124].

Структурна організація ER

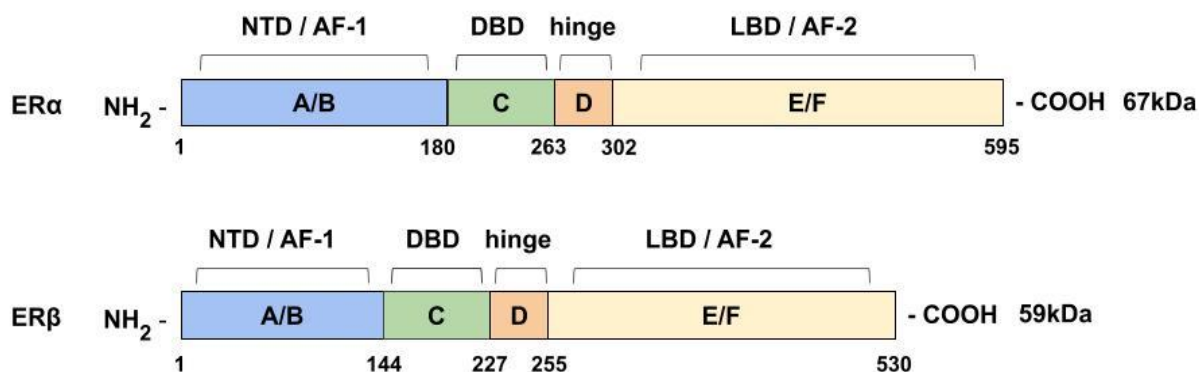


Рис. 1.2.1 Структурна організація ERα та ERβ. Обидва рецептори мають наступні функціональні та структурні домени: N-кінцевий (NTD, домени A/B, AF-1), домен зв'язування ДНК (DBD, домен C), шарнір (домен D), C-кінцевий регіон, що містить ліганд-зв'язуючий домен (LBD, E/F домен, AF-2).

ERα пов'язаний із злоякісними новоутвореннями та метастазами, тоді як припускають, що ERβ має протипухлинну дію, за винятком раку легенів. Є 5 ізоформ ERβ (ERβ1, ERβ2, ERβ3, ERβ4 та ERβ5). Існує додаткова складність з ідентифікацією цих ізоформ в результаті альтернативного сплайсингу. ERβ1 є повнорозмірною функціональною ізоформою з нативним доменом зв'язування ліганду, якого немає в інших ізоформах. Таким чином, інші ізоформи повинні утворювати гетеродимер з ERβ1, ERα або іншими факторами транскрипції, щоб бути функціональними. Локалізація ERβ в пухлинній клітині є критичною для її функціонування. У зв'язку з цим без'ядерна експресія ERβ пов'язана з негеномними діями ERβ, тоді як ядерна експресія відповідає за транскрипційні ефекти. Крім того, співвідношення цитоплазматичної та ядерної експресії є

важливим чинником прогнозу. ER β , як і інші стероїдні рецептори, також може локалізуватися на плазматичній мембрані. Було показано, що пальмітоїлування, особливо цистеїну 418, має вирішальне значення для мембранної локалізації ER β , важливого аспекту негеномної передачі сигналів. ER β також можна імпортувати в мітохондрії, сприяючи підтримці та регуляції мітохондріальних генів і функцій, і в кінцевому підсумку змінюючи метаболічний зсув у пухлинних клітинах [109].

Експресія ER α певною мірою прогнозує відповідь на консервативне лікування прогестинами у жінок з GE та передбачуваним раком ендометрію I стадії [26]. Описана роль таких препаратів, як тамоксифен, ралоксифен, фулвестрант. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на оцінці нових терапевтичних стратегій, які точно націлені на конкретні ER α та пов'язані з ними сигнальні шляхи факторів росту [118].

Дисбаланс експресії ER α пов'язаний із формуванням ГПЕ [125]. Yan C. et al. у своєму дослідженні, що включало 129 пацієток з ПЕ, встановили, що позитивна експресія ER α пов'язана з формуванням ендометріальних поліпів [126]. Таким чином, дослідження експресії ER α при ГПЕ є важливим напрямком сучасної медицини, який сприяє покращенню діагностики, лікування та профілактики цих станів.

1.3. Роль циклооксигенази-2 у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

Ферменти циклооксигенази (ЦОГ) — це клас молекул, що відіграє центральну роль у змінах, пов'язаних з пухлиноутворенням. У нормальному стані вони підтримують клітинний гомеостаз [127, 128, 129]. Однак, коли гомеостаз порушується, вони відіграють вирішальну роль у відповіді організму на патогенні фактори, сприяють розвитку безлічі захворювань, включаючи рак [130].

Існування ферменту ЦОГ було вперше доведено в 1976 році та клоновано в 1988 році. ЦОГ має три ізоформи: ЦОГ-1, ЦОГ-2 і ЦОГ-3 [131]. Серед них часто вивчають ізоформи ЦОГ-1 і ЦОГ-2 через те, що вони пов'язані як з фізіологічними, так і з патологічними процесами. У шлунково-кишковій і серцево-судинній системах експресований ізофермент ЦОГ-1, відповідальний за базальну продукцію основних простагландинів, які опосередковують гомеостатичні функції (участь в агрегації тромбоцитів). ЦОГ-3 кодується геном ЦОГ-1 із резервним інтроном 1 у його мРНК. ЦОГ-3 експресується лише в деяких окремих частинах кори головного мозку та серця, і його точні функції до сих пір невідомі. Ізофермент ЦОГ-2, навпаки, синтезується на дуже низьких рівнях за нормальних умов і може стати причиною надмірної експресії за патологічних умов. ЦОГ-2 в основному знаходиться в шлунку, нирках, центральній нервовій системі та жіночому репродуктивному тракті. Однак він може бути індукований в інших типах клітин різними стимулами, такими як фактори росту, цитокіни, канцерогени та онкогени, а також хронічне запалення. Експресія ЦОГ-2 пов'язана з кількома шляхами транскрипції. ЦОГ-2 бере участь у різних патологічних процесах, які включають запалення, рак, нейродегенеративні захворювання і резистентність до множинних лікарських засобів [131-132].

ЦОГ-2 (простагландин-ендопероксид-синтаза-2 – PTGS-2) є індукцибельною мембранно-зв'язаною ізоформою ЦОГ – ферменту, який каталізує початковий етап метаболічної трансформації арахідонової кислоти в простаноїди [132-134]. Його експресія в тканинах контролюється факторами росту, ендотоксинами та деякими цитокінами (а саме, інтерлейкіном-6, інтерлейкіном-1-бета або фактором некрозу пухлини-альфа), таким чином посилюється при запаленні [18, 135-136]. ЦОГ-2 перетворює арахідонову кислоту на простагландини (PG) за допомогою двох каталітичних етапів: по-перше, він додає кисень до арахідонової кислоти, щоб утворився нестабільний

PG G₂; по-друге, він відновлює PG G₂ до простагландину PG H₂, який потім може бути перетворений за допомогою специфічних синтаз у кілька простаноїдів, таких як PG E₂, PG D₂, простациклін або тромбоксан A₂ [136-137].

ЦОГ-1 (простагландин-ендопероксид-синтаза-1 – PTGS-1) навпаки є конститутивною ізоформою ЦОГ. Ген, що кодує ЦОГ-2, був знайдений у хромосомі 1. ЦОГ-2 демонструє значну гомологію (60%) з ЦОГ-1 [137]. Також для ЦОГ-2 характерне подовження на карбоксильному кінці та різноманітна область зв'язування для нестероїдних протизапальних препаратів, що робить ЦОГ-2 кращою ціллю у порівнянні з ЦОГ-1, отже, буде пригнічуватися при менших дозах препаратів [138].

ЦОГ-2 є геном ранньої реакції, який може бути індукований онкогенами, промоторами пухлин і канцерогенами [139]. ЦОГ-2 бере участь у регуляції резистентності до апоптозу, стимулюванні ангіогенезу, проліферації, запалення, інвазії та метастазування ракових клітин. Онкогенні ефекти ЦОГ-2 пов'язані з її унікальною здатністю впливати на оточення пухлинних клітин і створювати прозапальне середовище, сприятливе для розвитку, росту та прогресування пухлини [137]. Існує кореляція між хронічним запаленням і розвитком злоякісних пухлин – хронічне запалення сприяє розвитку понад 15% карцином у всьому світі [140-141]. Підвищені рівні ЦОГ-2 і PG беруть участь у патогенезі хвороби Альцгеймера [142]. ЦОГ-2 є надійним маркером у діагностиці та прогнозуванні раку молочної залози [138].

Вважається, що ЦОГ-2 по-різному сприяє канцерогенезу. Наприклад, надмірна експресія ЦОГ-2 призводить до антиапоптозного ефекту в епітеліальних клітинах. Більше того, підвищений рівень ЦОГ-2 у цих клітинах призводить до збільшення вироблення факторів росту ендотелію судин. Однак сам по собі рівень експресії ЦОГ-2 може безпосередньо не відображати такий канцерогенний потенціал, який частково може бути опосередкований його

прозапальними продуктами, такими як PG E2. Крім того, PG E2 також може опосередковувати хронічне запалення, сприяючи вазодилатації та ангиогенезу. Загалом всі ці процеси, якщо їх не регулювати, можуть сприяти канцерогенезу [143].

Експресія ЦОГ-2 швидко регулюється у відповідь на різноманітні прозапальні та патогенні стимули. Усі сигнали конвергують після активації мітоген-активованих протеїнкіназ, які регулюють експресію ЦОГ-2 як на транскрипційному, так і на посттранскрипційному рівнях. Передача сигналів ліпополісахаридів, найбільш прозапальних медіаторів, індукує експресію ЦОГ-2 на периферії [144].

ЦОГ-2 в основному експресується в залозистому епітелії ендометрію у здорових жінок і змінюється протягом менструального циклу. Експресія ЦОГ-2 є найнижчою в ранній проліферативній фазі і поступово зростає протягом менструального циклу. Її високий рівень підтримується протягом секреторної фази [144]. ЦОГ-2 відіграє життєво важливу роль у децидуалізації ендометрію при імплантації. Її знижена експресія ставить під загрозу децидуалізацію та васкуляризацію стромы ендометрія, що може бути суттєвим фактором у виникненні прееклампсії [145].

У літературі немає єдиної думки щодо участі ЦОГ-2 у розвитку ГПЕ чи злоякісної патології ендометрію [146]. Існують дані, які свідчать, що поліпи в постменопаузі мають високу експресію ЦОГ-2, яка є вищою у злоякісних поліпів, ніж у доброякісних поліпів [147]. ЦОГ-2 важлива в пухлинній трансформації ГПЕ. Експресія ЦОГ-2 зменшує апоптоз, збільшує ангиогенез і пов'язана з інвазивністю. Ароматаза, фермент, який бере участь у біосинтезі естрогену, і ЦОГ-2 відповідають за безперервне локальне утворення естрогену та PG E2 у ендометріюїдних стромальних клітинах [18].

Експресія ЦОГ-2 значно підвищується у випадках високодиференційованої аденокарциноми ендометрію [148]. ЦОГ-2 може бути

потенційним біомаркером для прогнозу раку ендометрія та потенційною терапевтичною мішенню для його лікування [149]. Рівень експресії ЦОГ-2 може служити прогностичним маркером для таргетного лікування та вказувати на ступінь інвазії пухлин ендометрію в міометрій [150].

Пригнічення активності цих білків може сприяти регресу злоякісних пухлин, що робить їх перспективним терапевтичним інструментом у сучасній онкології [19]. Існують літературні дані, які стверджують, що нестероїдні протизапальні засоби і селективні інгібітори ЦОГ-2 пригнічують прогресування раку ендометрію, раку яєчників і раку шийки матки [140]. Інгібітори ЦОГ-2 запобігають канцерогенезу колоректального раку і допомагають у лікуванні спорадичних або сімейних випадків колоректального раку, про що свідчить загальне підвищення рівня виживаності. Початковий ентузіазм, викликаний наявністю селективних інгібіторів ЦОГ-2 для профілактики та лікування раку, був зменшений серйозними серцево-судинними побічними ефектами, пов'язаними з їх тривалим використанням, що означає необхідність подальших досліджень для визначення інгібіторів ЦОГ-2, які пов'язані з меншим ризиком таких ускладнень [137, 151].

1.4. Роль однонуклеотидного поліморфізму RvuII гена ESR1 у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

ER α та ER β кодуються генами ESR1 та ESR2 відповідно [152-156]. Ген ESR1 розташований на довгому плечі 6 хромосоми у локусі 6q25.1 [105, 111, 157-158]. Ген ESR2 розташований на довгому плечі хромосоми 14 (14q22-24). Експресія генів в ендометрії та концентрації естрогену та прогестерону змінюються протягом менструального циклу у зв'язку зі зміною гістології та структури ендометрію [21, 159].

Ген ESR1 складається із восьми екзонів і семи інтронів [160]. Він є ліганд-активованим фактором транскрипції [161-163]. Ген ESR1 є плейотропним, має

багато поліморфних варіантів. До цього часу виявлено понад 2200 однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphism – SNP), при цьому відомо, що приблизно 720 з них пов'язані з геном ESR2 [164].

Множинні однонуклеотидні поліморфізми в гені ESR1, розташовані в першому інтроні в місцях розпізнавання ферментів рестрикції, були предметом численних клінічних досліджень, і стали однією з актуальних тем у контексті сприйнятливості до пухлин, включаючи PvuII (rs2234693) [154, 165]. Останній є найважливішим з клінічної точки зору. Однонуклеотидний поліморфізм PvuII виникає через заміну нуклеотида тиміну (Т) на цитозин (С) (Т397С) у першому інтроні гена. Зміни в гені ESR1 можуть призводити до порушення та втрати чутливості рецепторів до гормонів [20-21, 166].

Для поліморфізму гена ESR1 PvuII було продемонстровано, що алель С є частиною функціонального сайту зв'язування для фактора транскрипції В-туб і діє як інтрагенний енхансер. Оскільки вважається, що естроген бере участь в активізації транскрипції туб, наявність сайту PvuII, відповідного алелю Т, може призвести до зниження експресії ESR1, і, отже, ефекти естрогену, опосередковані ESR1, можуть бути зменшені, що призводить до відносного дефіциту естрогену [163].

Класична роль естрогенів у регуляції епітеліальної проліферації частково опосередкована інсуліноподібним фактором росту 1 (IGF1). Механічно ген ESR1 індукує експресію IGF1 шляхом взаємодії з суперенхансером дистально від сайту початку транскрипції IGF1. На додаток до його активності, що індукує епітеліальну проліферацію, іншою важливою роллю для естрогену в ендометрії є індукція LIF (цитокіну сімейства інтерлейкіну-6) у залозистому епітелії [167].

Мутація гена ESR1 може стимулювати клітинну проліферацію, регулювати апоптоз клітин і впливати на експресію білка, що сприяє розвитку та прогресуванню пухлин [168]. Різні рівні естрогенових молекул, різний вплив естрогенного ефекту або генетична варіабельність у відповідь на естрогенове

середовище можуть відігравати вирішальну роль у пухлинній трансформації клітин [169]. Двоалельні та багатоалельні поліморфізми виявлені в гені ESR1 застосовуються для дослідження їх асоціацій. На відміну від мутацій, поліморфізми не мають прямого зв'язку з конкретними захворюваннями, але слугують важливим інструментом у вивченні багатофакторних розладів [170].

Однонуклеотидний поліморфізм RvuII гена ESR1 широко вивчався на предмет його можливого зв'язку з різними складними захворюваннями [171]. Проте досліджень щодо впливу цього поліморфізму на розвиток ГПЕ немає. Натомість є дані про те, що поліморфізм RvuII гена ESR1 може бути пов'язаний із ризиком розвитку раку ендометрія [172]. Встановлено, що однонуклеотидний поліморфізм RvuII гена ESR1 пов'язаний з численними карциномами, включаючи рак передміхурової залози, системний червоний вівчак, хворобу Альцгеймера тощо [23].

Таким чином, генетичні аномалії, включаючи поліморфізми та варіації в рівнях експресії генів, що кодують ER, можуть порушувати функцію естрогену, що в свою чергу може призводити до розвитку ГПЕ [173]. Тому слід розглянути, чому поліморфізм RvuII гена ESR1 може впливати на розвиток гіперпроліферативних захворювань. Один із можливих механізмів є вплив на транскрипцію та експресію гена ESR1. Положення rs2234693 в інтроні поблизу промотору гена (ці частини часто містять більшу кількість регуляторних послідовностей) може вказувати на можливу роль або в регуляції транскрипції, або в обробці та стабільності мРНК. Подібні спостереження були опубліковані Belezza-Maireles et. al., які дійшли висновку, що поліморфізм гена ESR1 rs2234693 може впливати на функцію рецептора через диференціальний сплайсинг транскрипту мРНК [174]. Herrington et. al. повідомили, що деякі поліморфізми rs2234693 усувають функціональний сайт зв'язування факторів транскрипції, що може призвести до значно нижчої транскрипції ESR1 [175]. Підсумовуючи, вибраний поліморфізм гена ESR1 може значно впливати на

синтез і функцію білка. Проте наявні дані про вплив цього поліморфізму на вплив рецепторної активності досі не з'ясовані [160].

Тож, дослідження поліморфізму RvuII гена ESR1 при ГПЕ є актуальним через його потенційний вплив на регуляцію генів, клітинну поведінку, що можуть призвести до гіперпроліферативних змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Інформаційна основа дослідження та загальноклінічні методи.

Дисертаційна робота виконана у Сумському державному університеті на базі кафедри патологічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту.

Проведено збір та аналіз даних щодо кількості випадків ГПЕ на базі КЗ СОР «Сумського обласного патологоанатомічного бюро» та кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету за період 2011-2020 років. Виконаний аналіз кількості пролікованих випадків ГПЕ на основі даних КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру», КНП «Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії» СМР та КНП СОР «Обласного клінічного перинатального центру» за період 2011-2020 років.

З метою досягнення поставлених завдань було виконано набір 95 пацієток віком від 29 до 73 років (середній вік $48,25 \pm 11,81$) з діагнозом ГПЕ (ГЕ чи ПЕ), що був гістологічно верифікований після хірургічного лікування, а саме – гістерорезектоскопії (ГРС), на базі Сумського обласного клінічного онкологічного центру (Суми, Україна) протягом 2020-2022 років. Ці пацієнтки склали основну групу. Відповідно до патогістологічного заключення пацієнтки досліджуваної групи жінок з ГПЕ були поділені на групи. До I групи ввійшло 29 випадків з неатиповою ГЕ (30,5%), до II групи – 11 випадків із ЗПЕ (11,6%), до III групи – 55 випадків із ЗФПЕ (57,9%). Виконано морфологічні та імуногістохімічні дослідження експресії ER α та ЦОГ-2 в тканинах ендометрія з ГПЕ.

З метою дослідження поліморфізму PvuII гена ESR1 також було набрано групу контролю, до якої ввійшло 80 жінок без ГПЕ, які проходили профілактичні огляди на базі КНП «Клінічного перинатального центру

Пресвятої Діви Марії» СМР та КНП «Клінічної лікарні №4» СМР (Суми, Україна) протягом 2021-2023 років.

Дослідження проведені із дотриманням основних етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо виконання наукових медичних досліджень за участі людини та Універсальної декларації біоетики та прав людини. Виконання дослідження було схвалене етичним комітетом Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 10/12, 08.12.2022 р.). Пацієнтки надавали письмову інформовану згоду на проведення дослідження тканин та зразків крові й обробку персональних даних.

З дослідження виключено зразки жінок, які в анамнезі мали опромінення органів малого тазу, застосування нестероїдних протизапальних засобів, гормонотерапію протягом року, лікування тамоксифеном, а також зразки пацієнток, які відмовлялися від участі в дослідженні.

Була сформована база даних пацієнтів на основі анкет-опитувальників, які заповнювали жінки разом з лікарем з метою збору даних (прізвище, ім'я, по-батькові, вік, національність, антропометричні показники, скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, спадковий анамнез, шкідливі звички, супутні генітальні та екстрагенітальні захворювання). Також в базу даних були внесені результати патогістологічного дослідження, експресії ER α та ЦОГ-2, генотип за поліморфізмом RvuII гена ESR1. Дані підлягали статистичній обробці.

Були досліджені особливості анамнезу, клінічна картина, морфологія та генетичні особливості пацієнток з ГПЕ. Було проведено аналіз соматичного та репродуктивного стану здоров'я жінок з ГПЕ, а також детально досліджено сімейний анамнез щодо захворювань репродуктивної системи, в тому числі спадкових.

Діагностичну гістероскопію проводили за допомогою офісного гістероскопа ВЕТТОСНІ Karl Storz (Німеччина) з оптикою 6 мм і кутом огляду

30° за загальноприйнятою методикою; оптичне середовище – 0,9% розчин натрію хлориду. ГРС проводили 9 мм резектоскопом з оптикою HOPKINS 4 мм й кутом огляду 30°; оптичне середовище – «Турусол». Резекцію поліпів та ендометрія проводили за стандартними методиками.

Ми досліджували антропометричні показники жінок (вік, зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ)) та залежність кожного показника між собою та типом ГПЕ, генотипом за RvuII поліморфізмом гена ESR1. ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = m:h^2, \text{ де}$$

m — маса тіла в кілограмах, а h — зріст у метрах.

Дослідження rs2234693 поліморфізму шляхом ПЛР виконані у науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету (керівник лабораторії – д. біол. наук, професор В. Ю. Гарбузова).

2.2. Морфологічні методи дослідження.

Після взяття матеріалу його зразки тканин поміщали в поліацетатну касету і фіксували у 10 % нейтральному забуференому формальдегіді протягом 24 годин. Зразки обробляли за допомогою апарату карусельного типу «АТМ-4М» (Україна): послідовно зневоднювали в серії етилових спиртів з підвищенням концентрації від 70 % до 96 %, потім просочували в ксилолі та рідкому парафіні притримуючись температурного режиму 56°C. Потім тканину ендометрія вміщували у блок парафінового воску та висушували. Далі з парафінового блока робили тонкі зрізи товщиною 5 мкм за допомогою роторного мікротома Shandon Finnesse 325 (Thermo Fisher Scientific, США). Далі зразки тканин переносили до водяної бані (40–42°C) та монтували на предметні скельця SuperFrost з адгезивним покриттям (Thermo Fisher Scientific, США). Потім їх висушували на нагрівальному столику при температурі 35°C протягом однієї години і залишали в термостатній камері (37°C) на ніч. Потім виконували

депарафінізацію зразків у ксилолах та регідратацію у низхідних градаціях етилових спиртів від 96 % до 70 % з наступним очищенням у дистильованій воді (тривалістю по 10 хвилин). Далі фарбували тканини стандартною методикою гематоксиліном та еозином.

2.3. Імуногістохімічні методи дослідження.

Відповідно до вищеописаної методики, після депарафінізації, зневоднення та промивання у дистильованій воді виконували імуногістохімічне дослідження зразків тканин з ГПЕ. З метою відновлення оригінальної структури білка демаскували антиген на водяній бані БВ-4 у цитратному буфері при рівні рН 6,0 за температурного режиму 97-98 °С упродовж 30 хвилин. У нашому випадку антигеном були ER α . Далі нейтралізували ендогенну пероксидазну активність шляхом впливу на неї 3 % розчину H₂O₂ протягом 10 хвилин. Після цього препарати промивали у трис-буфері (рН 7,0–7,6). Використовували непрямий метод імуногістохімії. На першому етапі виконувалося інкубування протягом 30 хвилин за 37 °С із первинними антитілами - моноклональними антитілами (до ER α - кроликмоноклональні антитіла проти ER α (клон SP1); до ЦОГ-2 – кролячі поліклональні анти-ЦОГ-2 антитіла (Diagnostic Biosystems; Pleasanton, CA, USA) (Lab Vision, 1:100). На другому етапі проводили інкубування протягом 30 хвилин при t 37 °С із вторинними антитілами (UltraVision ONE HPR Polimer). Як хромоген використовували діамінобензидин протягом 10 хвилин при температурі 37 °С. У результаті утворюється кінцевий продукт реакції у вигляді структур коричневого кольору (антитіла фарбують ядра з рецепторами до ER α). Далі всі препарати промивали дистильованою водою. Потім зрізи дофарбовували гематоксиліном Маєра з метою виявлення непофарбованих ядер. Використовуючи покривне скельце зрізи занурювали у синтетичне середовище.

Результати експресії ER α оцінювали за допомогою гістологічного розрахунку H-Score. Для цього використовували формулу:

$$S=1a+2b+3c, \text{ де}$$

a - % слабопофарбованих ядер клітин;

b - % помірнопофарбованих ядер клітин;

c - % сильнопофарбованих ядер клітин.

Результати оцінювали наступним чином: негативною реакцією вважали отриману кількість балів від 0 до 10; слабопозитивною – від 11 до 100 балів; помірнопозитивною – від 101 до 200 балів; сильнопозитивною – від 201 до 300 балів.

Результати експресії ЦОГ-2 оцінювали комбінованим методом на основі оцінки відсотка забарвлених клітин та інтенсивності імунного фарбування. Підрахунок кількості забарвлених клітин у відсотках оцінювали наступним чином:

0 – 0% забарвлених клітин;

1 – 1-25% забарвлених клітин;

2 – 26-50% забарвлених клітин;

3 - >50% забарвлених клітин.

Інтенсивність імунного фарбування оцінювали за такою градацією:

0 - негативна;

1 – слабопозитивна;

2 – помірнопозитивна;

3 – сильнопозитивна.

Отримані оцінки були додані з метою одержання сумарних балів:

- негативна реакція – 0 балів;
- легкопозитивна реакція – 1-2 бали;
- помірнопозитивна реакція – 3-4 бали;
- сильнопозитивна реакція – 5-6 балів.

Усі дослідження були виконані за допомогою мікроскопу Carl Zeiss Primo Star з цифровою камерою Zeiss AxioCam ERc 5 s та програмним забезпеченням ZEN 2 (blue edition) (Oberkochen, Німеччина).

2.4. Молекулярно-генетичні методи дослідження.

З метою дослідження поліморфізму RvuII гена ESR1 виконували забір венозної крові у хворих на ГПЕ та жінок без ГПЕ у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11.7 мМ) в якості антикоагулянту ("Sarstedt", Німеччина). Зразки заморожували та зберігали при температурі -20°C.

ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (США). Метод базується на технології зворотнього зв'язування нуклеїнових кислот на мембрані із діоксиду кремнію, укладену в спін-колонку. Зразки крові лізували в присутності протеїнази К в лізуючому буфері. Далі лізат змішували з етанолом і поміщали в спін-колонку, де ДНК зворотно зв'язується на мембрані із кремнезему. Домішки ефективно видаляли промиванням спін-колонки підготовленими промиваючими буферами. Потім геномна ДНК елюється в умовах низької іонної сили елюючим буфером. Вихід чистої ДНК із 200 мкл цільної крові становив 2–10 мкг. Під час виділення ДНК ми дотримувалися рекомендацій, вказаних у комерційному наборі, та проводили маніпуляції відповідно до протоколу.

RvuII (rs2234693) поліморфізм 1-го інтрону гена ESR1 (таб. 2.4.1) визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (Polymerase chain reaction – PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Проводили ампліфікацію ділянки вказаного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5' CACACATCACCATTCTCAGC 3' і зворотного (antisense) – 5' TCTAGACCACACTCAGGGTCTC 3'. Праймери було

синтезовано фірмою “Metabion” (Німеччина). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази ("Thermo Scientific", США), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері GeneAmp PCR System 2700 ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація фрагмента 1-го інтрону складалася з 33 циклів: денатурація – 94°C (50 с), гібридизація праймерів – 64,5°C (45 с) і елонгація – 72°C (1 хв). Потім 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 3 ОД рестриктази PvuII ("Thermo Scientific", США) у буфері G такого складу: 10 мМ трис-НСl (рН 7,5), 10 мМ хлориду магнію, 50 мМ NaCl і 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в 397 позиції гена ESR1 містився тимін, ампліфікат, який складався з 392 пар основ, розщеплювався рестриктазою PvuII на два фрагменти – 342 і 50 пар основ. У разі заміни тиміну на цитозин сайт рестрикції для PvuII втрачався і утворювався один фрагмент розміром 392 пари основ. Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (0,13А; 200V) проводили протягом 35 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком").

Таблиця 2.4.1

Характеристика SNP гену ESR1. Локація: 6q25.1

Rs	Тривіальна назва	Нуклеотидна заміна	Регіон	Позиція на хромосомі
Rs2234693	PvuII	T397C	Intron 1	152 163 335

Усі досліджені генотипи підпорядковувалися закону Харді-Вайнберга. Останній, також відомий як принцип рівноваги Харді-Вайнберга, є фундаментальним законом у популяційній генетиці, який описує розподіл генотипів у популяції за відсутності еволюційних сил (таких як мутації,

міграція, селекція та дрейф генів) і при випадковому схрещуванні. Згідно з цим законом, у великій популяції, де схрещування відбувається випадковим чином, частоти алелей і генотипів залишаються сталими з покоління в покоління за умови, що відсутні еволюційні впливи. Формула, яка описує закон Харді-Вайнберга, виглядає так:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1, \text{ де:}$$

- p — частота домінантного алеля,
- q — частота рецесивного алеля,
- p^2 — частка гомозигот за домінантним алелем,
- $2pq$ — частка гетерозигот,
- q^2 — частка гомозигот за рецесивним алелем.

Цей закон дозволяє вченим розраховувати очікувані частоти генотипів у популяції та виявляти, чи відбуваються еволюційні зміни [176], [177].

Було виконано аналіз розподілу варіантів генотипів за поліморфізмом PvuII гена ESR1 (rs2234693) та отримані наступні результати: генотип T/T – 30 (31,6%), генотип T/C – 47 (49,5%), генотип C/C – 18 (18,9%).

2.5. Методи статистичного аналізу.

Усі отримані результати були внесені у спеціально розроблену таблицю в Microsoft Excel (створена база даних). Вибірки характеризувалися дискриптивною та аналітичною статистиками. Математичну обробку даних проводили за допомогою стандартних методів в Microsoft Excel. З метою оцінки отриманих результатів проведений їх статистичний аналіз за допомогою програмного пакета «SPSS Statistics 29.0 for Windows».

Для змінних, які належали до інтервальної шкали розраховане середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) (дані представлені як $M \pm SD$). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерія Шапіро-Уїлка. Якщо вибірки відповідали нормальному розподілу при порівнянні середніх величин

двох незалежних виборок використовували критерій Стюдента (t). Значущість відмінностей між середніми значеннями трьох груп оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу – методу ANOVA. Порівнюючи незалежні вибірки за змінними, які належать до номінальної і порядкової шкал використовували χ^2 критерій Пірсона. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою непараметричного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущими вважалися результати з $p < 0,05$ (95% достовірність).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Епідеміологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

З метою епідеміологічної оцінки ГПЕ виконано збір та аналіз даних на базі КЗ СОР «Сумського обласного патологоанатомічного бюро» та кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету за період 2011-2020 років. Проведений аналіз кількості пролікованих випадків ГПЕ на основі даних КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру», КНП «Клінічного перинатального центру Пресвятої Діви Марії» СМР та КНП СОР «Обласного клінічного перинатального центру» за період 2011-2020 років.

Згідно результатів проведеного аналізу виявлено, що найбільша кількість випадків ГПЕ у Сумському регіоні за період 2011-2020 років була в 2016 році (2020 випадків, з них – 1679 випадків - 83,1% – GE, 341 випадок 16,9% - PE), а найменша – в 2020 році (1317 випадків, з них – 899 випадків – 68,3% – GE, 418 випадків – 31,7% - PE) (рис. 3.1.1). Останнє, мабуть, пов'язано з пандемією COVID-19, а саме введенням карантинних заходів, і, як результат, зменшенням кількості діагностованих випадків ГПЕ.

За результатами дослідження найбільша кількість неатипової GE була в 2016 році (1656 випадків – 98,6% від загальної кількості діагностованих GE за 2016 рік), а найменша – в 2020 році (861 випадок – 95,8% від загальної кількості діагностованих GE за 2020 рік). Найбільша кількість атипової GE спостерігалася в 2017 році (75 випадків – 5,8% від загальної кількості діагностованих GE за 2017 рік), а найменша кількість – в 2011 році (5 випадків – 0,35% від загальної кількості діагностованих GE за 2011 рік) (рис. 3.1.2).



Рис. 3.1.1. Динаміка загальної кількості випадків ГПЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

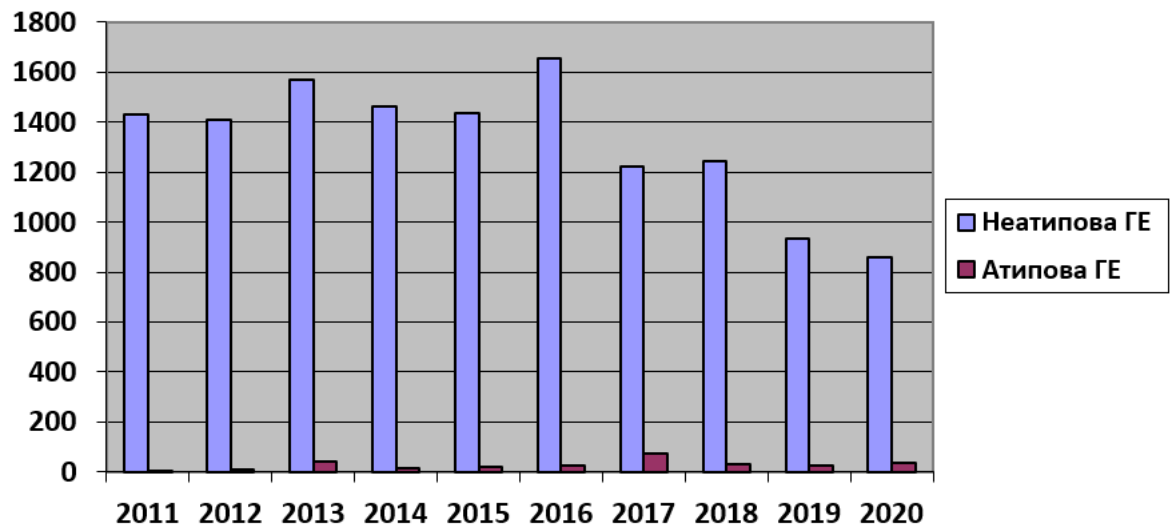


Рис. 3.1.2. Кількість випадків неатипової ГЕ та атипової ГЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

Аналіз частоти діагностованих ГЕ протягом 2011-2020 років показав певний зв'язок з віком. Так, найбільша кількість неатипових ГЕ спостерігалася у жінок віком 45-55 років (сумарно за 10 років 6965 випадків у жінок даної

вікової групи – 52,7% від загальної кількості діагностованих неатипових ГЕ за 2011-2020 роки). Найменша кількість неатипових ГЕ виявлена у жінок віком 66 і більше років (сумарно за 10 років 181 випадок у жінок даної вікової групи – 1,4% від загальної кількості діагностованих неатипових ГЕ за 2011-2020 роки) (рис. 3.1.3).

Вікова структура неатипових ГЕ за період 2011-2020 років

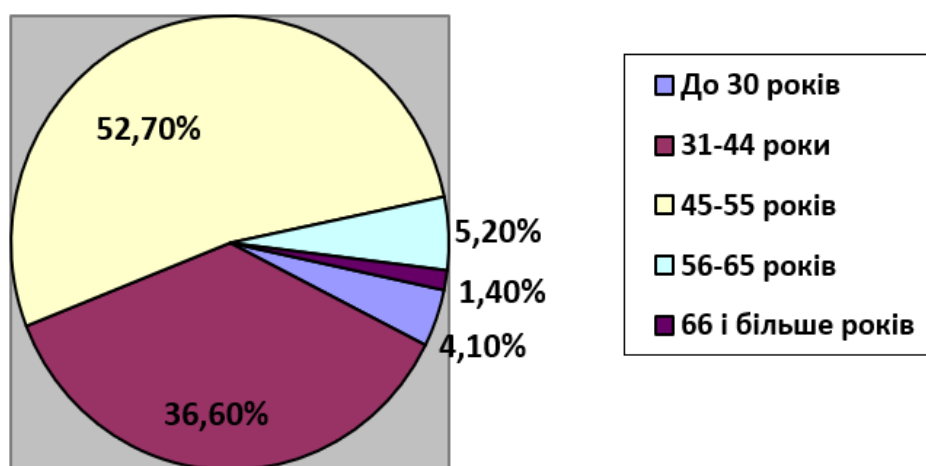


Рис. 3.1.3. Вікова структура неатипових ГЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

Найбільша кількість атипичних ГЕ також спостерігалася у жінок віком 45-55 років (сумарно за 10 років – 132 випадки атипової ГЕ у жінок цієї вікової групи – 47,1% від загальної кількості діагностованих атипичних ГЕ за 2011-2020 роки). Найменша ж кількість атипичних ГЕ виявлена у жінок віком до 30 років (сумарно за 10 років лише 7 випадків атипової ГЕ у жінок цієї вікової групи – 2,5% від загальної кількості діагностованих атипичних ГЕ за 2011-2020 роки) (рис. 3.1.4).

Вікова структура атипових ГЕ за 2011-2020 роки

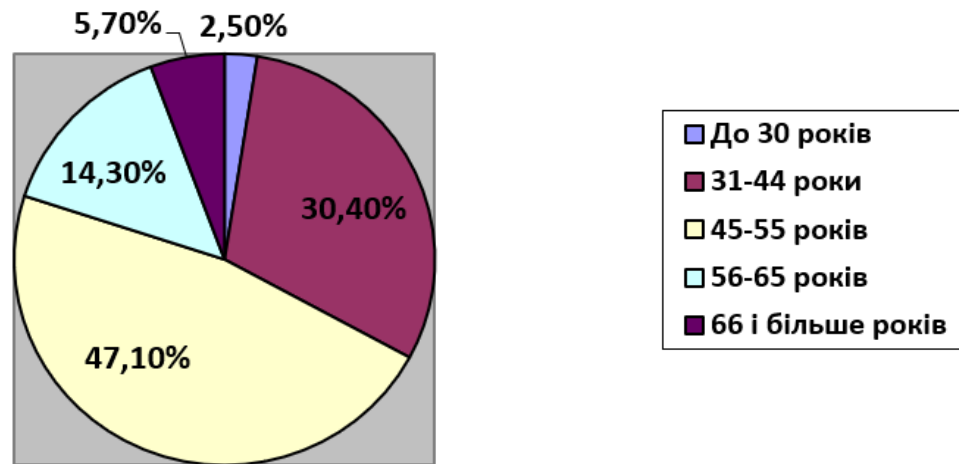


Рис. 3.1.4. Вікова структура атипових ГЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

За результатами нашого дослідження найбільша кількість ПЕ була в 2019 році (597 випадків – 38,3 % від загальної кількості діагностованих ГПЕ в 2019 році), а найменша – в 2012 році (92 випадки – 6,5% від загальної кількості діагностованих ГПЕ в 2012 році). Проаналізувавши поширеність ПЕ за гістологічною структурою було встановлено, що найбільша кількість ЗПЕ була в 2018 році (475 випадків – 81,2% від загальної кількості діагностованих ПЕ в 2018 році), а найменша – в 2012 році (73 випадки – 79,3% від загальної кількості діагностованих ПЕ в 2012 році). Найбільша кількість ЗФПЕ була в 2019 році (180 випадків – 30,1% від загальної кількості діагностованих ПЕ в 2019 році), а найменша – в 2011 році (4 випадки – 3,8% від загальної кількості діагностованих ПЕ в 2011 році). Найбільша кількість ФПЕ була виявлена в 2019 році (13 випадків – 2,2% від загальної кількості діагностованих ПЕ в 2019 році); в 2011 та в 2016 роках не було зареєстровано жодного випадку ФПЕ (рис. 3.1.5).

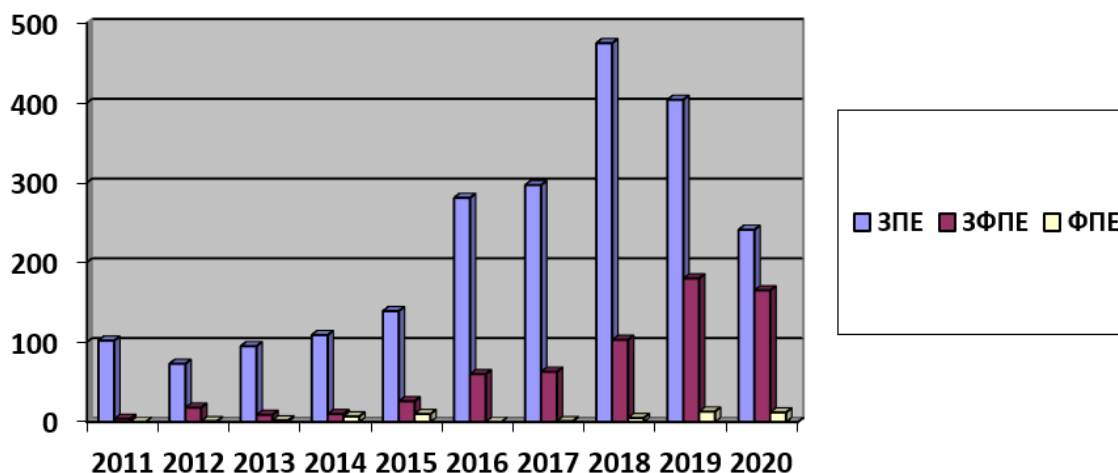


Рис. 3.1.5. Кількість випадків різних гістологічних типів ПЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

Розглядаючи вікову структуру ПЕ виявлений зв'язок з віком. Так, ЗПЕ найчастіше зустрічаються у віці 31-44 роки (сумарно за 10 років 907 випадків у жінок даної вікової групи – 40,9% від загальної кількості діагностованих ЗПЕ за 2011-2020 роки); найменша ж кількість ЗПЕ виявлена у жінок після 66 років (сумарно за 10 років 113 випадків у жінок даної вікової категорії – 5,1% від загальної кількості діагностованих ЗПЕ за 2011-2020 роки) (рис. 3.1.6).

Вікова структура ЗПЕ за 2011-2020 роки

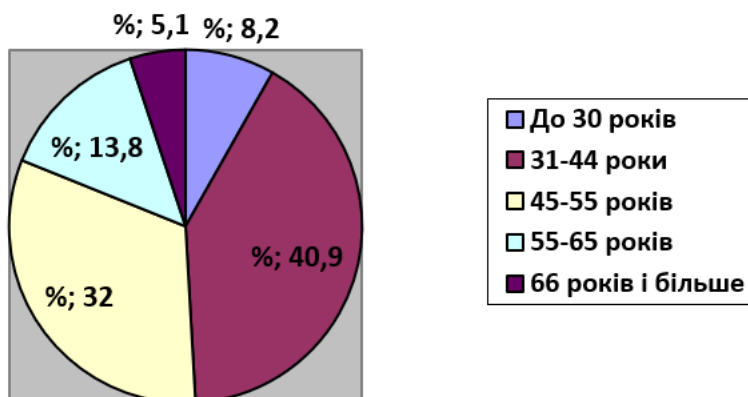


Рис. 3.1.6. Вікова структура ЗПЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

Найбільша кількість ЗФПЕ спостерігалася у жінок віком 45-55 років (сумарно за 10 років 237 випадків у жінок даної вікової групи – 37,1% від загальної кількості діагностованих ЗФПЕ за 2011-2020 роки), а найменша кількість у жінок до 30 років (31 випадок сумарно за 10 років у даній віковій групі – 4,9% від загальної кількості діагностованих ЗФПЕ за 2011-2020 роки) (рис. 3.1.7).

ФПЕ найчастіше зустрічалися у старших вікових групах - 66 і більше років (23 випадки сумарно за 10 років у даній віковій категорії – 45.1% від загальної кількості діагностованих ФПЕ за 2011-2020 роки); найменша ж кількість даних ПЕ виявлена у жінок до 30 років (лише 2 випадки сумарно за 10 років – 3,9% від загальної кількості діагностованих ФПЕ за 2011-2020 роки) (рис. 3.1.8).

Вікова структура ЗФПЕ протягом 2011-2020 років

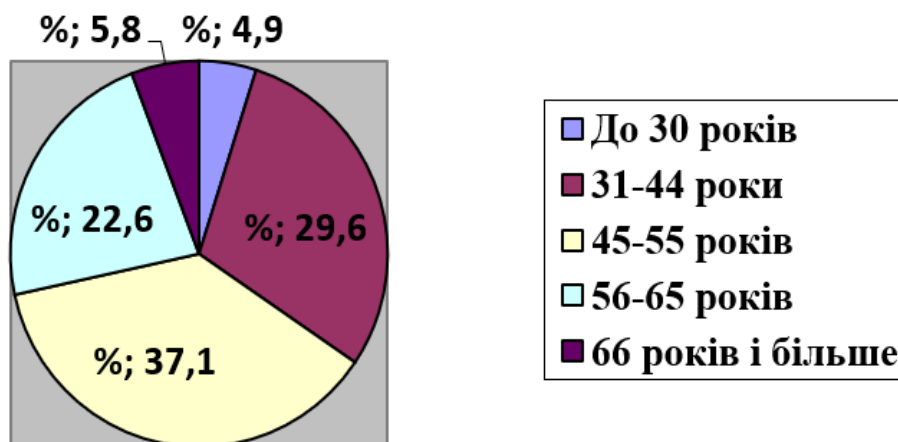


Рис. 3.1.7. Вікова структура ЗФПЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

Вікова структура ФПЕ протягом 2011-2020 років

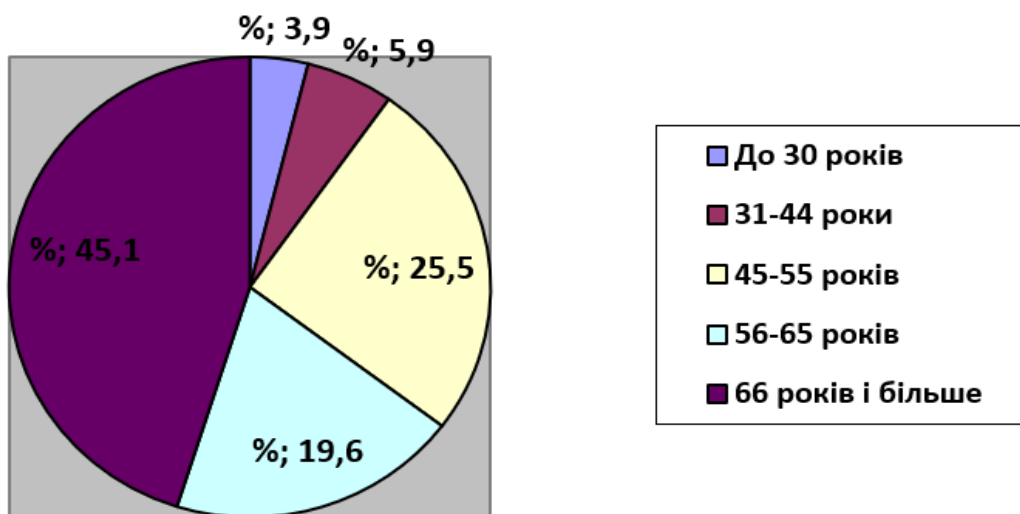


Рис. 3.1.8. Вікова структура ФПЕ в Сумському регіоні за період 2011-2020 років.

За результатами проведеного аналізу виявлено, що найбільша кількість пролікованих випадків неатипової ГЕ в КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» була в 2018 році (72 випадки), а ПЕ – в 2020 році (32 випадки). В КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР найбільша кількість пролікованих випадків неатипової ГЕ та ПЕ була в 2019 році (98 та 63 випадки відповідно). На базі КНП СОР «Обласний клінічний перинатальний центр» найбільша кількість пролікованих випадків ПЕ також була в 2019 році (161 випадок) (рис. 3.1.9 – 3.1.11).

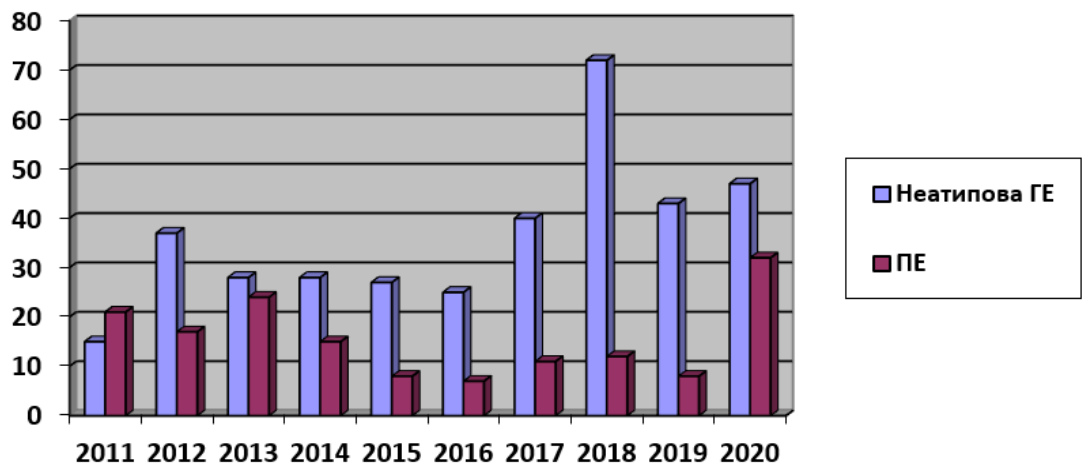


Рис. 3.1.9. Кількість пролікованих випадків ГПЕ в КНП СОР «Сумський обласний клінічний онкологічний центр» за період 2011-2020 років.

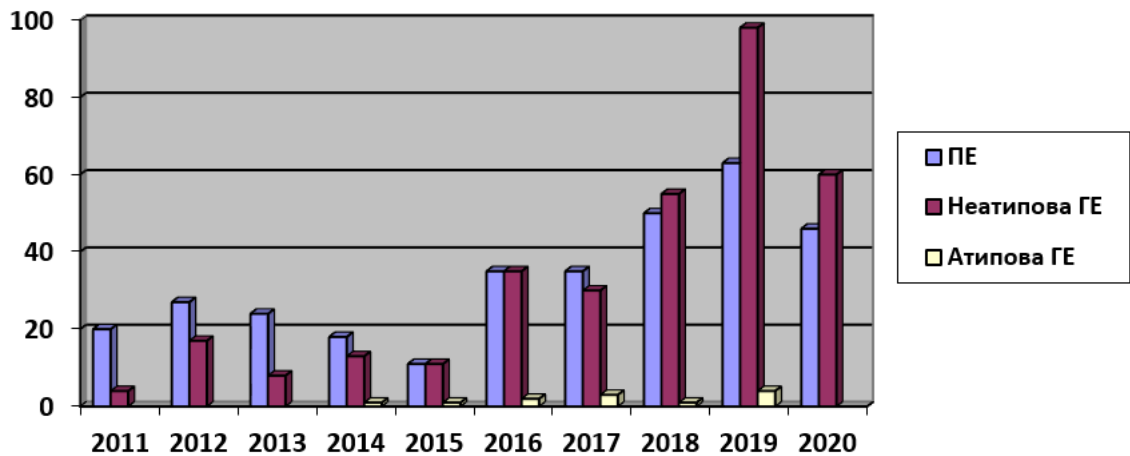


Рис. 3.1.10. Кількість пролікованих випадків ГПЕ в КНП «Клінічний перинатальний центр Пресвятої Діви Марії» СМР за період 2011-2020 років.

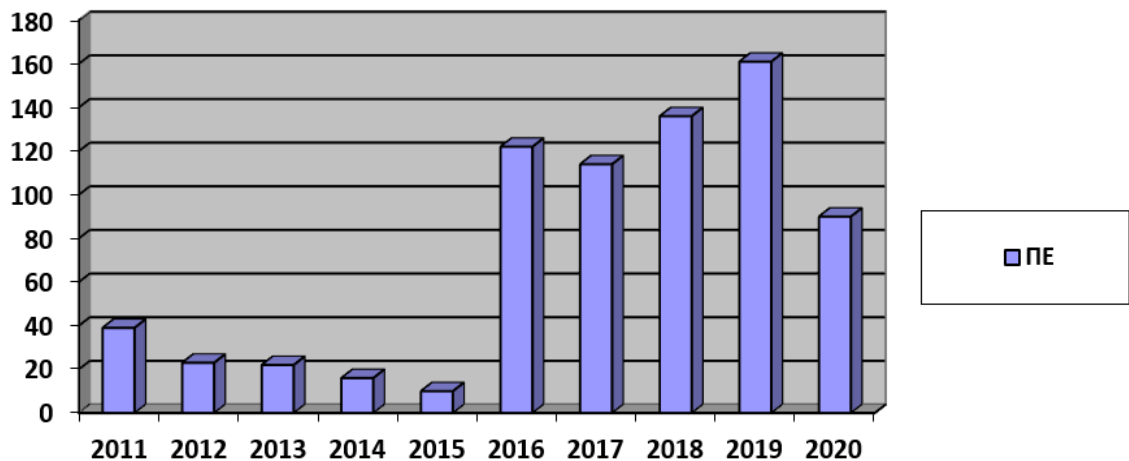


Рис. 3.1.11. Кількість пролікованих випадків ПЕ в КНП СОР «Обласний клінічний перинатальний центр» протягом 2011-2020 років.

Дані аналізу свідчать про зростання частоти ГПЕ у місті Суми. Падіння кількості випадків ГПЕ у 2020 році, на наш погляд, можна пов'язати з карантинними обмеженнями через пандемію COVID-19, що спричинило зменшення виявлених випадків, особливо безсимптомних. У старших вікових категоріях спостерігається переважання локалізованих ГПЕ з фіброзною складовою.

3.2. Клінічна характеристика груп пацієнтів з гіперпластичними процесами ендометрія.

При аналізі даних нами встановлено, що середній вік жінок з ГПЕ становить 47.22 ± 10.49 років (табл. 3.2.1). При цьому жінки з ЗПЕ ($37,86 \pm 5,6$) були дещо молодшими ($F = 4.19$, $p = 0.021$) по відношенню до пацієнтів з ГЕ ($50,87 \pm 9,3$) та ЗФПЕ ($47,59 \pm 10,84$). Середній зріст жінок склав $164.26 \pm 4,85$ см та майже не відрізнявся між трьома досліджуваними групами ($F = 0.009$, $p = 0.99$). Середня вага жінок складала 73.24 ± 16.4 кг. Хоча пацієнти з ЗПЕ мали у

середньому візуально нижчий показник маси тіла ($60.57 \pm 5,2$) порівняно з іншими двома групами ($77,4 \pm 16,1$ та 74.1 ± 17.1), статистично достовірної різниці за цим показником між групами не виявлено ($F = 2.82$, $p = 0.07$). ІМТ усіх обстежених у середньому був на рівні $27,18 \pm 6,2$. Слід зазначити, що згідно цього показника у 51% жінок була або зайва вага, або ожиріння різного ступеня. При цьому між групами достовірної різниці за показником ІМТ ми не виявили ($F = 2.67$, $p = 0.08$).

Таблиця 3.2.1

Характеристика груп пацієнтів

*

	Вік	Вага	Зріст	ІМТ
ГПЕ	47.22	73.24	164,26	27,18
	\pm 10.49	\pm 16.4	\pm 4,9	\pm 6,2
ГЕ	50,87	77,4	164,13	28,55
	\pm 9,3	\pm 16,1	\pm 4,8	\pm 4,9
ЗПЕ	37,86	60.57	164,43	22,4
	\pm 5,6	\pm 5,2	\pm 4,9	\pm 1,6
ЗФПЕ	47,59	74.1	164,28	27,62
	\pm 10,8	\pm 17.1	\pm 5,1	\pm 7,1

Примітка: * - існує статистично значуща різниця між групами пацієнтів, $p < 0.05$.

При співставленні отриманих результатів серед усіх випадків ГПЕ нами встановлено пряму залежність ваги та ІМТ пацієток та їх віком ($r = 0.72$, $p < 0.01$ та $r = 0.71$, $p < 0.01$ відповідно). При цьому аналіз кожної окремої групи показав таку закономірність лише у жінок з ЗФПЕ ($r = 0.78$, $p < 0.01$ та $r = 0.75$, $p < 0.01$ відповідно). У двох інших групах цієї залежності не було виявлено ($p > 0.05$).

Розвиток ГПЕ супроводжувався порушенням оваріально-менструального циклу, а саме гіперполіменореєю в 11 випадках (11,6%) та альгодисменореєю у 7 випадках (7,4%); кровомазанням в період менопаузи у 17 випадках (17,9%). У 66 випадках (69,5%) ГПЕ були безсимптомними та виявлені випадково при проходженні профілактичного огляду за допомогою ультразвукової діагностики (рис. 3.2.1).



Рис 3.2.1. Клінічні прояви у загальній групі жінок з ГПЕ.

При вивченні гінекологічного анамнезу встановлено, що у 86 жінок (90,5%) менархе наступило у віці до 15 років; у 9 жінок (9,5%) у віці 15 та більше років. У 14 жінок (14,7%) не було пологів; 81 жінка (85,3%) мала пологи, з них 7 жінок (7,4%) мали високий паритет. Серед обстежених 52 жінки (54,7%) не мали абортів в анамнезі; 43 жінки (45,3%) мали 1 та більше аборти в анамнезі (рис. 3.2.2). У 17 жінок були викидні (17,9%) та 3 жінки (3,2%) мали непліддя.

В анамнезі у 32 жінок (33,7%) відмічалися випадки ГПЕ в минулому, і у 29 із них (30,5%) вони були проліковані хірургічно (ГРС чи ДВ порожнини матки).



Рис. 3.2.2. Особливості гінекологічного анамнезу у жінок у загальній групі з ГПЕ.

Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів були: лейоміома матки у 29 жінок (30,5%), ендометріоз у 32 жінок (33,7%), кісти яєчників у 16 жінок (16,8%), аднексит у 7 жінок (7,4%), ерозія шийки матки у 7 жінок (7,4%), фіброзно-кістозна мастопатія у 7 жінок (7,4%), ендометрит у 5 жінок (5,3%), поліп шийки матки у 3 жінок (3,2%), синдром полікістозних яєчників у 2 жінок (2,1%) (рис. 3.2.3). У 29 жінок (30,5%) були оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань.

Супутньою екстрагенітальною патологією були: ожиріння (27 жінок – 28,4%), гіпертонічна хвороба (19 жінок – 20%), цукровий діабет (7 жінок – 7,4%), патологія шлунково-кишкового тракту (22 жінки – 23,2%), хвороби щитоподібної залози (13 жінок – 13,7%), хвороби серця (5 жінок – 5,3%), захворювання сечовидільних шляхів (5 жінок – 5,3%), хвороби нервової системи (5 жінок – 5,3%), хронічні захворювання дихальних шляхів (2 жінки – 2,1%). При цьому у 1/3 випадків мала місце поєднана соматична патологія. 14 жінок (14,7%) мали обтяжений спадковий анамнез з приводу злоякісних пухлин різної локалізації. У 8 жінок (8,4%) були шкідливі звички, а саме – куріння (рис. 3.2.4). Усі обстежені жінки були етнічними українками.

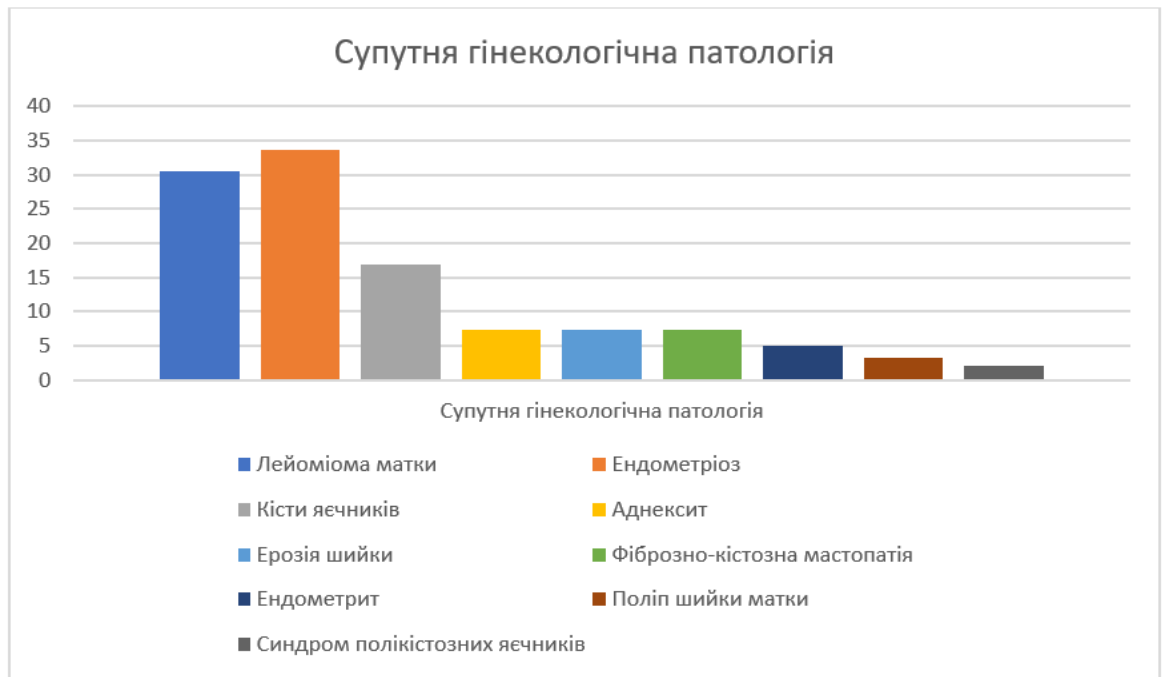


Рис. 3.2.3. Супутня гінекологічна патологія у жінок у загальній групі з ГПЕ.

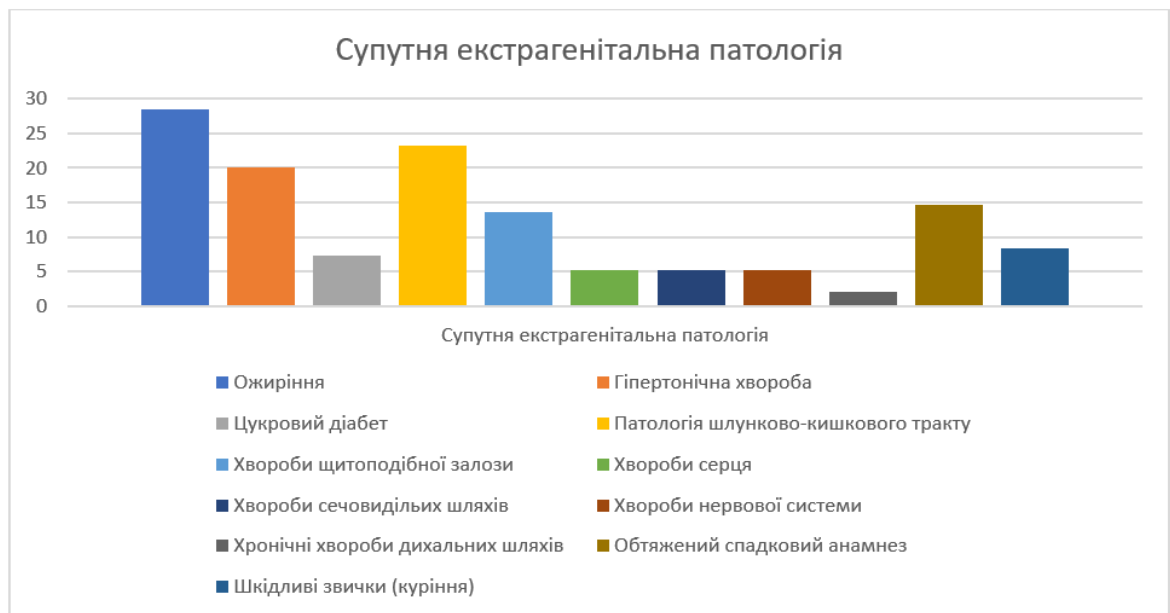


Рис. 3.2.4. Супутня екстрагенітальна патологія у жінок у загальній групі з ГПЕ.

Ми розглянули клінічну картину жінок з ГПЕ у кожній групі окремо та отримали наступні результати (табл. 3.2.2).

У групі з неатиповою ГЕ спостерігався безсимптомний перебіг у 17 жінок (58,6%). Решта випадків (12 - 41,4%) у цій групі ГПЕ були симптомними, й супроводжувалися гіперполіменореєю (у 7 випадках - 24,1%), кровомазанням в період менопаузи (в 6 випадках – 20,7%), альгодисменореєю (у 3 випадках - 10,3%). Досліджуючи гінекологічний анамнез жінок цієї групи ми отримали наступні результати: у 26 жінок (89,7%) менархе наступило у віці до 15 років; у 3 жінок (10,3%) у віці 15 та більше років; 4 жінки (13,8%) не мали пологів; 25 жінок (86,2%) мали пологи, з них 2 жінки (6,9%) мали високий паритет. Серед обстежених 12 жінок (41,4%) не мали абортів в анамнезі; 17 жінок (58,6%) мали 1 та більше аборти в анамнезі. У 5 жінок в цій групі були викидні (17,2%). У 10 жінок (34,5%) відмічалися випадки ГПЕ в минулому, і всі вони були проліковані хірургічно (ГРС чи ДВ порожнини матки). Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів у групі із неатиповою ГЕ були: лейоміома матки (у 10 жінок - 34,5%), ендометріоз (у 10 жінок - 34,5%), кісти яєчників (у 5 жінок - 17,2%), фіброзно-кістозна мастопатія (у 5 жінок - 17,2%), аднексит (у 2 жінок - 6,9%), синдром полікістозних яєчників (у 2 жінок - 6,9%), ерозія шийки матки (у 1 жінки - 3,4%), ендометрит (у 1 жінки - 3,4%). У 6 жінок (20,7%) в анамнезі були оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань. Супутньою екстрагенітальною патологією в цій групі були: ожиріння (9 жінок – 31%), гіпертонічна хвороба (5 жінок – 17,2%), цукровий діабет (3 жінки – 10,3%), патологія шлунково-кишкового тракту (6 жінок – 20,7%), хвороби щитоподібної залози (5 жінок – 17,2%), хвороби нервової системи (2 жінки – 6,9%), хвороби серця (1 жінка – 3,4%), захворювання сечовидільних шляхів (1 жінка – 3,4%). Хвороб дихальної системи у жінок цієї групи не було. 6 жінок з цієї групи (20,7%) мали обтяжений спадковий анамнез з приводу злоякісних пухлин різної локалізації. У 4 жінок (13,8%) були шкідливі звички, а саме – куріння.

У групі із ЗПЕ безсимптомний перебіг виявлений у 8 жінок (72,7%). Решта випадків (3 – 27,3%) цієї групи супроводжувалися гіперполіменореєю (1 випадок – 9,1%), альгодисменореєю (1 випадок – 9,1%), кровомазанням в період менопаузи – (1 випадок – 9,1%). Досліджуючи гінекологічний анамнез жінок цієї групи ми отримали наступні результати: у 9 жінок (81,8%) менархе наступило у віці до 15 років; у 2 жінок (18,2%) у віці 15 та більше років; 4 жінки (36,4%) не мали пологів; 7 жінок (63,6%) мали пологи, з них 1 жінка (9,1%) мала високий паритет. Серед обстежених 10 жінок (90,9%) не мали абортів в анамнезі; 1 жінка (9,1%) мала аборти в анамнезі. Жінки цієї групи не мали викиднів в анамнезі. 5 жінок (45,5%) мали випадки ГПЕ в минулому, 4 з яких (36,4%) були проліковані хірургічно (ГРС чи ДВ порожнини матки). Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів у групі із ЗПЕ були: ендометріоз (у 4 жінок - 36,4%), лейоміома матки (у 2 жінок - 18,2%), кісти яєчників (у 2 жінок - 18,2%), ерозія шийки матки (у 2 жінок - 18,2%), аднексит (у 1 жінки – 9,1%), ендометрит (у 1 жінки – 9,1%). У 5 жінок (45,5%) цієї групи в анамнезі були оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань. Супутньою екстрагенітальною патологією в цій групі були: патологія шлунково-кишкового тракту (3 жінки – 27,3%), хвороби щитоподібної залози (1 жінка – 9,1%), захворювання сечовидільних шляхів (1 жінка – 9,1%), хвороби нервової системи (1 жінка – 9,1%). У 2 жінок з цієї групи (18,2 %) був обтяжений спадковий анамнез з приводу злоякісних пухлин різної локалізації. 1 жінка (9,1%) мала шкідливі звички (куріння). Особливими відмінностями жінок цієї групи була відсутність ожиріння чи надмірної ваги, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, хвороб серця, дихальної системи.

Жінки із групи ЗФПЕ у 75,9% випадків не мали скарг (41 жінка). Решта випадків (13 - 24,1%) супроводжувалися клінічними симптомами, а саме – кровомазанням в період менопаузи – в 10 випадках (18,2%), гіперполіменореєю – у 3 випадках (5,5%), альгодисменореєю – у 2 випадках (3,6%). Досліджуючи

гінекологічний анамнез жінок у цій групі ми отримали наступні результати: 51 жінка (92,7%) мала менархе у віці до 15 років; 4 жінки (7,3%) у віці 15 та більше років; 6 жінок (10,9%) не мали пологів; 49 жінок (89,1%) мали пологи, з них 4 жінки (13,8%) мали високий паритет. Серед обстежених у цій групі 30 жінок (54,5%) не мали абортів в анамнезі; 25 жінок (45,5%) мали 1 та більше аборти в анамнезі. У 12 жінок в цій групі були викидні (21,8%). У 17 жінок (30,9%) відмічалися випадки ГПЕ в минулому, 15 (27,3%) з яких були проліковані хірургічно (ГРС чи ДВ порожнини матки). Супутньою патологією з боку жіночих статевих органів у групі із ЗФПЕ були: ендометріоз (у 18 жінок - 32,7%), лейоміома матки (у 17 жінок - 30,9%), кісти яєчників (у 9 жінок - 16,4%), аднексит (у 4 жінок - 7,3%), ерозія шийки матки (у 4 жінок - 7,3%), ендометрит (у 3 жінок - 5,5%), фіброзно-кістозна мастопатія (у 2 жінок - 3,6%). 18 жінок (32,7%) мали в анамнезі оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань. Супутньою екстрагенітальною патологією в цій групі були: ожиріння (18 жінок - 32,7%), гіпертонічна хвороба (14 жінок - 25,5%), патологія шлунково-кишкового тракту (13 жінок - 23,6%), хвороби щитоподібної залози (7 жінок - 12,7%), цукровий діабет (4 жінки - 7,3%), хвороби серця (4 жінки - 7,3%), захворювання сечовидільних шляхів (3 жінки - 5,5%), хвороби дихальної системи (2 жінки - 3,6%), хвороби нервової системи (2 жінки - 3,6%). 6 жінок з цієї групи (10,9%) мали обтяжений спадковий анамнез з приводу злоякісних пухлин різної локалізації. У 3 жінок (5,5%) були шкідливі звички, а саме - куріння.

Порівняльна характеристика клінічних проявів та анамнезу жінок у різних групах ГПЕ

	Неатипова ГЕ n, %	ЗПЕ n, %	ЗФПЕ n, %
Безсимптомний перебіг	17 (58,6)	8 (72,7)	41 (75,9)
Гіперполіменорея	7 (24,1)	1 (9,1)	3 (5,5)
Альгодисменорея	3 (10,3)	1 (9,1)	2 (3,6)
Кровомазання в період менопаузи	6 (20,7)	1 (9,1)	10 (18,2)
Менархе у віці до 15 років	26 (89,7)	9 (81,8)	51 (92,7)
Менархе у віці 15 та більше років	3 (10,3)	2 (18,2)	4 (7,3)
Відсутність пологів в анамнезі	4 (13,8)	4 (36,4)	6 (10,9)
Наявність пологів в анамнезі	25 (86,2)	7 (63,6)	49 (89,1)
Високий паритет	2 (6,9)	1 (9,1)	4 (13,8)
Відсутність абортів в анамнезі	12 (41,4)	10 (90,9)	30 (54,5)
Наявність абортів в анамнезі	17 (58,6)	1 (9,1)	25 (45,5)
Наявність викиднів в анамнезі	5 (17,2)	-	12 (21,8)
ГПЕ в анамнезі	10 (34,5)	5 (45,5)	17 (30,9)
ГРС/ДВ з приводу ГПЕ	10 (34,5)	4 (36,4)	15 (27,3)
Лейоміома матки	10 (34,5)	2 (18,2)	17 (30,9)
Ендометріоз	10 (34,5)	4 (36,4)	18 (32,7)
Кісти яєчників	5 (17,2)	2 (18,2)	9 (16,4)
Фіброзно-кістозна мастопатія	5 (17,2)	-	2 (3,6)
Аднексит	2 (6,9)	1 (9,1)	4 (7,3)
Синдром полікістозних яєчників	2 (6,9)	-	-
Ерозія шийки матки	1 (3,4)	2 (18,2)	4 (7,3)
Ендометрит	1 (3,4)	1 (9,1)	3 (5,5)
Оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань	6 (20,7)	5 (45,5)	18 (32,7)

Ожиріння	9 (31%)	-	18 (32,7)
Гіпертонічна хвороба	5 (17,2)	-	14 (25,5)
Цукровий діабет	3 (10,3)	-	4 (7,3)
Хвороби дихальної системи	-	-	2 (3,6)
Патологія шлунково-кишкового тракту	6 (20,7)	3 (27,3)	13 (23,6)
Хвороби щитоподібної залози	5 (17,2)	1 (9,1)	7 (12,7)
Хвороби нервової системи	2 (6,9)	1 (9,1)	2 (3,6)
Хвороби серця	1 (3,4)	-	4 (7,3)
Захворювання сечовидільних шляхів	1 (3,4)	1 (9,1)	3 (5,5)
Обтяжений спадковий анамнез	6 (20,7)	2 (18,2)	6 (10,9)
Шкідливі звички (куріння)	4 (13,8)	1 (9,1)	3 (5,5)

Таким чином, наведені вище результати свідчать про збільшення кількості випадків безсимптомного перебігу ГПЕ. Пацієнтки з ЗПЕ були молодшими у порівнянні з пацієнтками з неатиповою ГЕ та із ЗФПЕ. Близько третини випадків ГПЕ супроводжуються супутніми гіперпроліферативними захворюваннями (лейоміомою матки, ендометріозом). ГПЕ поєднується з супутніми екстрагенітальними захворюваннями. 51% ГПЕ супроводжується надмірною вагою чи ожирінням. У пацієток із ЗПЕ були відсутні такі фактори ризику як ожиріння (чи надмірна вага), гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, що свідчить про те, що дане захворювання може розвиватися навіть у відносно здорових жінок.

3.3. Патоморфологічна характеристика тканин з гіперпластичними процесами ендометрія.

Відповідно до патогістологічного заключення до досліджуваної групи жінок з ГПЕ ввійшло 29 випадків з неатиповою ГЕ (30,5%), 11 випадків із ЗПЕ (11,6%), 55 випадків із ЗФПЕ (57,9%) (рис. 3.3.1).



Рис. 3.3.1. Гістологічні варіанти ГПЕ.

При ГЕ без атипії у слизовій оболонці матки виявлено численні нерівномірно розташовані залози різної форми та розміру. При аденоматозному варіанті ГЕ виявлялися розгалужені залози зі складчастістю у напрямку просвіту залоз та їх компактністю у розташуванні. В окремих випадках наявні їх кістозні розширення. Залозистий епітелій майже не відрізнявся від епітелію залоз ендометрія стадії проліферації. Він був переважно одно-, двох- або трьохрядний. Клітини мали овальні ядра та базофільну цитоплазму. В окремих клітинах спостерігалися мітози (не більше 5 мітозів у 10 полях зору). Строма ендометрія була переважно цитогенна з великою кількістю клітин з овальними ядрами (фібробластоподібні клітини) та бідною цитоплазмою. Окрім того у стромі відмічалася розсіяна інфільтрація лімфоцитами та вогнищевий набряк (рис. 3.3.2 - А).

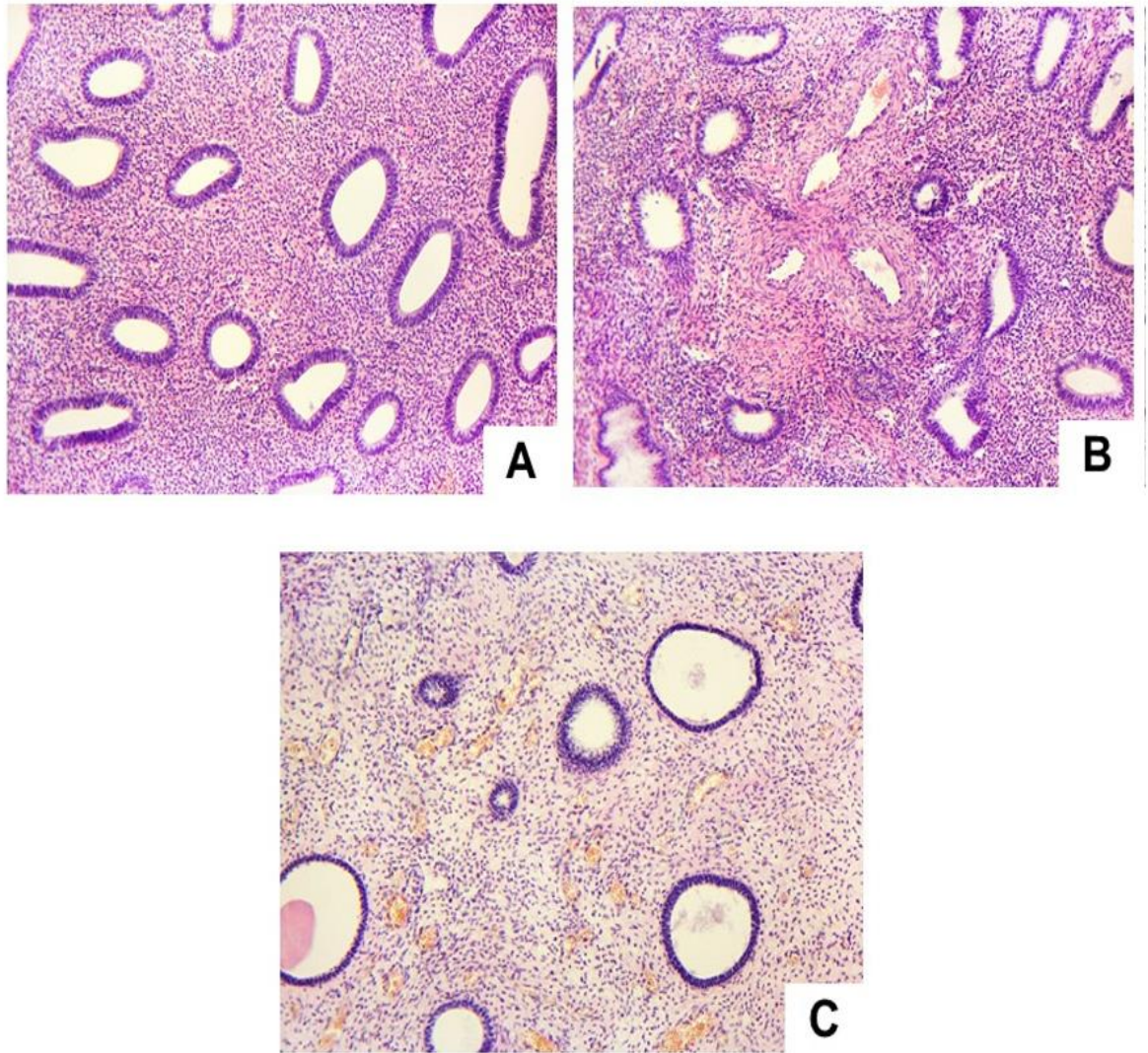


Рис. 3.3.2. Приклади ГПЕ. А – ГЕ, В – ЗПЕ, та С – ЗФПЕ. Забарвлення гематоксиліном й еозином. Збільшення $\times 200$.

ЗПЕ утворювалися з базального шару ендометрія і являли собою локалізоване розростання залоз та стромі. Вони були представлені нерівномірно розподіленими залозами різної форми та розміру з переважно щільною стромою. Залози були вистелені індиферентним епітелієм або епітелієм проліферативного типу. На окремих ділянках визначалися вогнища залозистої гіперплазії. В основі поліпу зазвичай був розташований клубок судин з потовщеними стінками (рис. 3.3.2 - В).

Тканина ЗФПЕ характеризувалася наявністю виразної фібротизації строми та меншої кількості залоз. При цьому епітелій, який вистилав просвіт залоз, був переважно одно- або двохрядним (рис. 3.3.2 - С).

Аналогічно ГЕ, у тканинах поліпів вогнищево визначалися ділянки лімфоцитарної інфільтрації.

У 26% випадках поліпи ендометрія були множинними (у порожнині матки одночасно наявно декілька поліпів). Слід зазначити, що випадки ГЕ та поліпів з наявністю клітинної атипії були виключені з дослідження.

3.4. Експресія естрогенових рецепторів альфа при гіперпластичних процесах ендометрія.

Експресію ER α виявлено у всіх досліджуваних зразках як у епітелії ендометріальних залоз, так і у клітинах строми. Вона мала строкатий характер (як в окремих залозах, так і в межах однієї залози) – чергування рецептор-позитивних та рецептор-негативних клітин. У деяких випадках визначалося вогнищеве розташування ER α -позитивних та ER α -негативних епітеліальних та стромальних клітин.

За результатами імуногістохімічного дослідження експресії ER α загальної кількості зразків з ГПЕ найбільша кількість випадків – 35,3% – була із сильнопозитивною реакцією в епітеліальному та помірнопозитивною у стромальному компонентах. У 29,4% випадків була сильнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах. У 15,7% випадків виявлена помірнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах. Помірнопозитивна реакція в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах виявлена у 9,8% випадках. У 5,9% випадків була сильнопозитивна реакція в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах. У 3,9% випадках спостерігалася слабопозитивна реакція в епітеліальному та помірнопозитивна у стромальному компонентах (рис. 3.4.1). Результати

імуногістохімічного дослідження експресії ER α у кожній із груп зображені на рис. 3.4.2 – 3.4.4.

За результатами імуногістохімічного дослідження зразків з неатиповою ГЕ (рис. 3.4.5) сильнопозитивна реакція до ER α в епітеліальному та стромальному компонентах спостерігалася у 47% випадків даної групи (рис. 3.4.5-А). Сильнопозитивна реакція в епітеліальному та помірнопозитивна в стромальному компонентах виявлена у 20% зразків даної групи (рис. 3.4.5-В). Помірнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах виявлена у 13% випадків (рис. 3.4.5-С). Слабопозитивна реакція в епітеліальному та помірнопозитивна у стромальному компонентах спостерігалася також у 13% випадків (рис. 3.4.5-Д). Помірнопозитивна реакція в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах була у 7% зразків (рис. 3.4.5-Е).



Рис. 3.4.1. Результати імуногістохімічного дослідження експресії ER α у загальній групі з ГПЕ.



Рис. 3.4.2. Результати імуногістохімічного дослідження експресії ERα у жінок з неатиповою GE.



Рис. 3.4.3. Результати імуногістохімічного дослідження експресії ERα у групі із ЗПЕ.



Рис. 3.4.4. Результати імуногістохімічного дослідження експресії ERα у групі із ЗФПЕ.

Результати дослідження експресії ERα у жінок із ЗПЕ (рис. 3.4.6) розподілилися наступним чином: найбільша кількість зразків була із сильнопозитивною реакцією в епітеліальному та помірнопозитивною у стромальному компонентах (57%) (рис. 3.4.6-А); у 29% випадків виявлена сильнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах (рис. 3.4.6-В); в 14% випадків була помірнопозитивна реакція в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах (рис. 3.4.6-С).

У групі із ЗФПЕ (рис. 3.4.7) за результатами імуногістохімічного дослідження експресії ERα найбільша кількість зразків – 38% – була із сильнопозитивною реакцією в епітеліальному та помірнопозитивною у стромальному компонентах (рис. 3.4.7-А). У 21% випадків була сильнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах (рис. 3.4.7-В). Також у 21% випадків виявлена помірнопозитивна реакція в епітеліальному та стромальному компонентах (рис. 3.4.7-С). Помірнопозитивна

реакція в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах спостерігалася у 10% випадків даної групи (рис. 3.4.7-D). Сильнопозитивна експресія ERα в епітеліальному та слабопозитивна у стромальному компонентах виявлена також у 10% зразків (рис. 3.4.7-E).

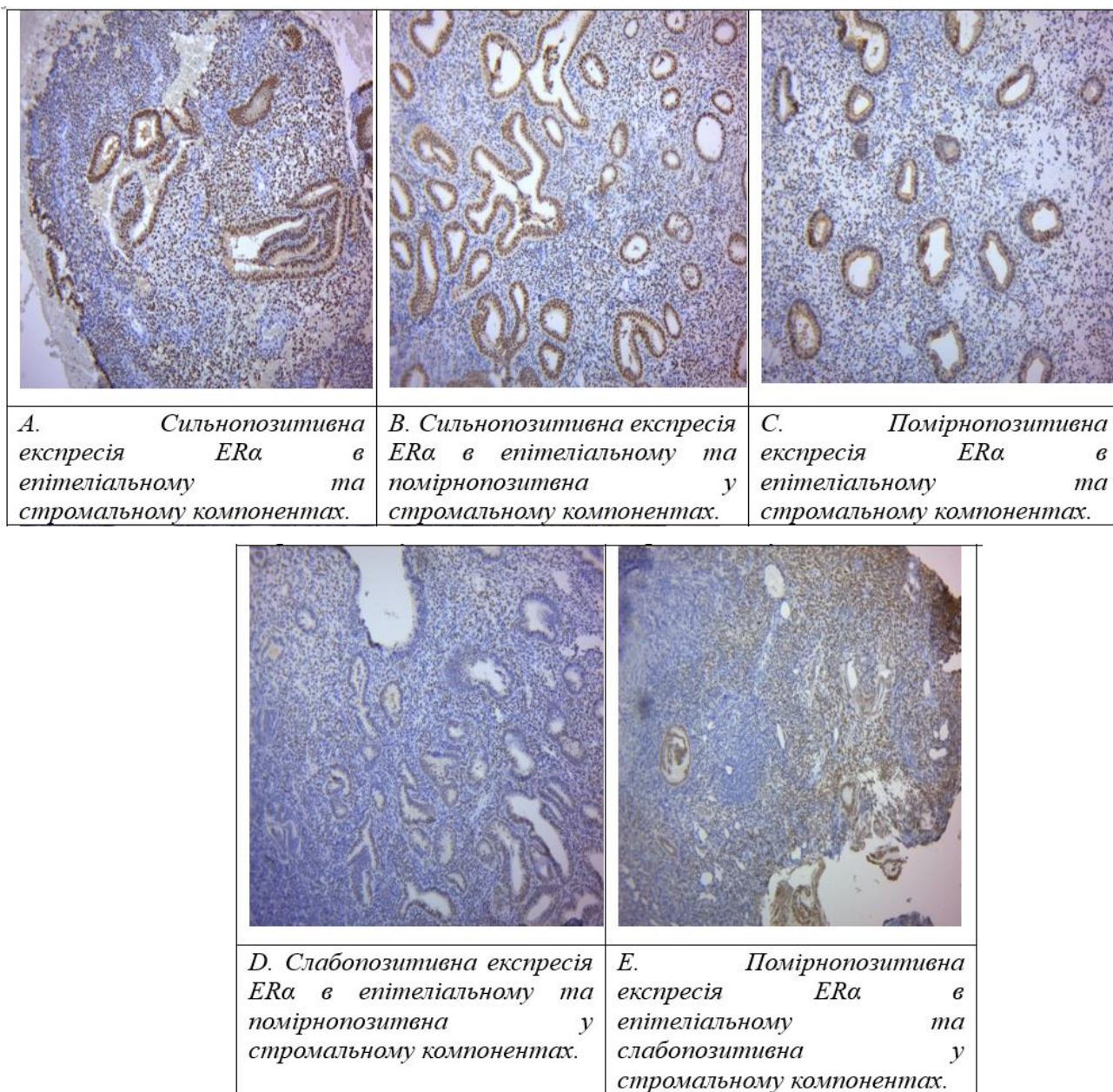


Рис. 3.4.5. Експресія ERα у групі із неатиповою ГЕ (мікрофотограми, збільшення ×100).

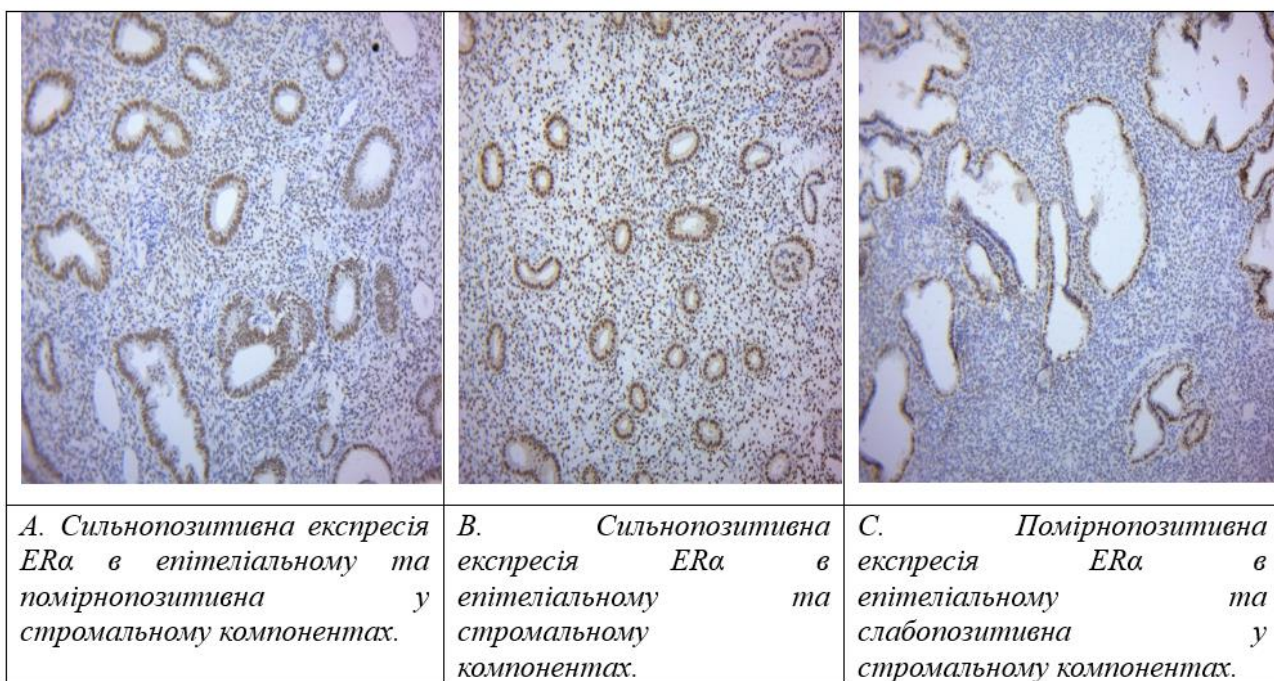


Рис. 3.4.6. Експресія ERα у групі із ЗПЕ (мікрофотограми, збільшення $\times 100$).

Згідно Н-score підрахунку ступеня ядерної імунореактивності для ERα в епітелії ендометріальних залоз серед усіх випадків ГПЕ виявлено сильнопозитивну реакцію (від 200 до 300 балів) у 72,5% випадків, помірнопозитивну (від 100 до 199) – у 23,5% випадків, та легкопозитивну (від 0 до 99 балів) – у 4% випадків. За групами цей розподіл був наступний: у групі з неатиповою ГЕ – у 67 % реакція була сильнопозитивна, у 20% помірнопозитивна та у 13% легкопозитивна; у групі із ЗПЕ – 86% мали сильнопозитивну реакцію та 14% помірнопозитивну; у групі із ЗФПЕ – 72% мали сильнопозитивну та 28% помірнопозитивну реакції.

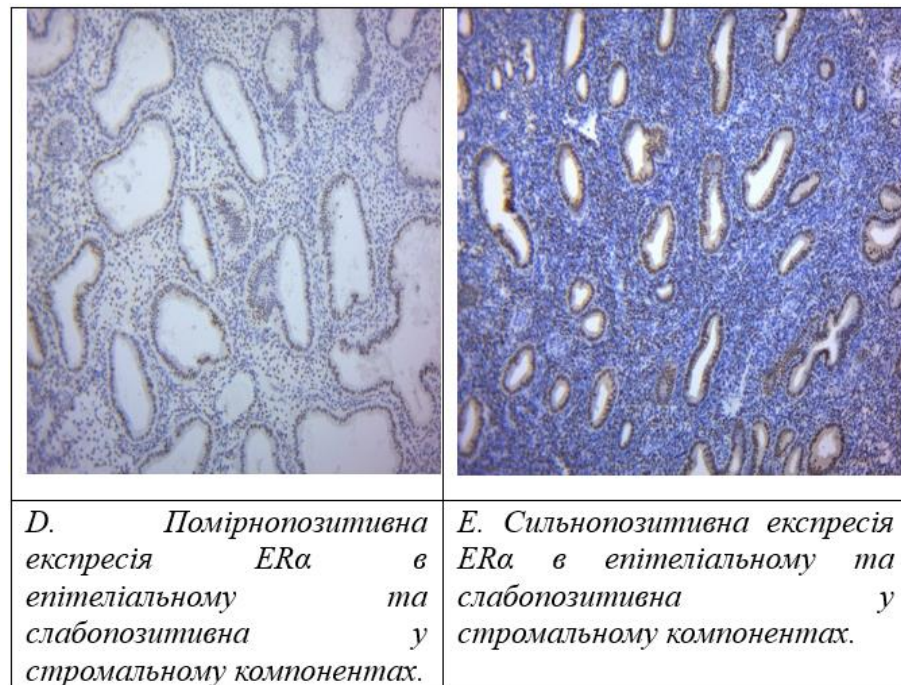
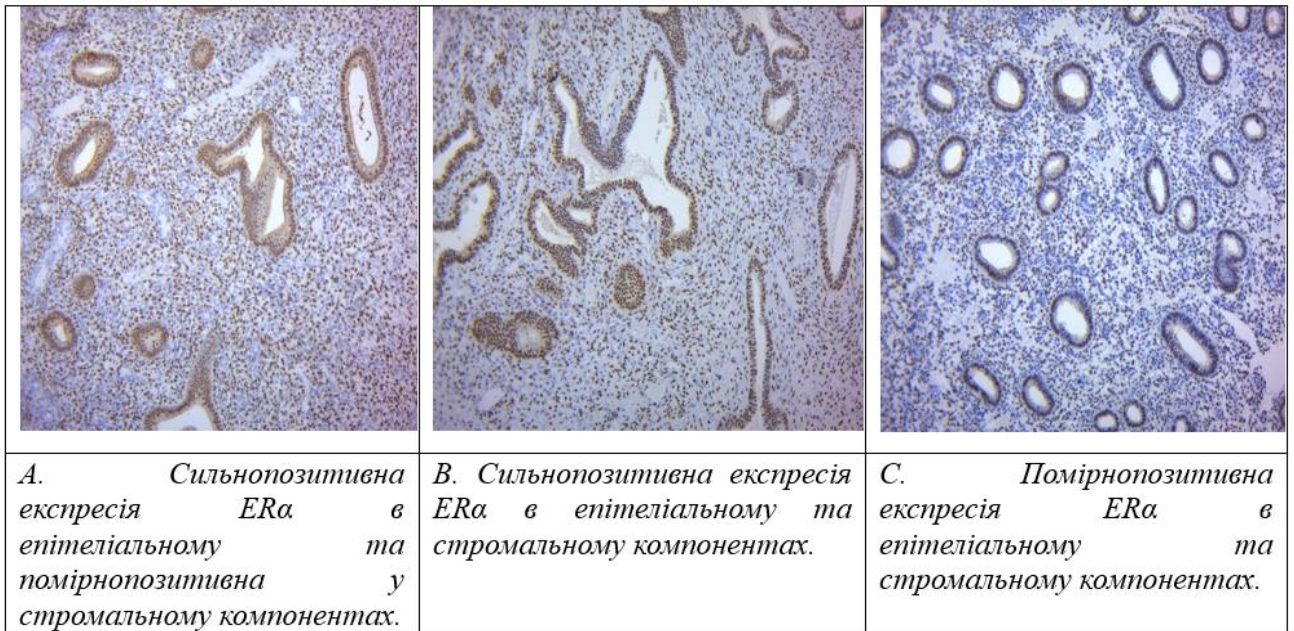


Рис. 3.4.7. Експресія ERα у групі із ЗФПЕ (мікрофотограми, збільшення $\times 100$).

У середньому імунореактивність епітеліальних клітин у загальній групі з ГПЕ склала $227,2 \pm 58,2$, у групі тканин з ГЕ – $216 \pm 75,7$, із ЗПЕ – $245,7 \pm 38,7$, та з ЗФПЕ – $228,5 \pm 52$ (табл. 3.4.1, рис. 3.4.8). Різниці між групами у жінок з

різними гістологічними варіантами ГПЕ щодо експресії ER у епітелії не виявлено ($F = 0,63$, $p = 0,54$).

Таблиця 3.4.1

Середні показники імунореактивності експресії ER α у групах

Група	ER, епітелій, бали	ER, строма, бали
ГПЕ	227,2 \pm 58,2	164,5 \pm 51,9
ГЕ	216 \pm 75,7	186,7 \pm 51,5
ЗПЕ	245,7 \pm 38,7	165,7 \pm 47,9
ЗФПЕ	228,5 \pm 52	152,8 \pm 50,9

Дослідження експресії ER α у стромі ГПЕ показало сильнопозитивну реакцію у 31% випадків, помірнопозитивну – у 57% випадків, та легкопозитивну – у 12% випадків. За групами цей розподіл був наступний: у групі з неатиповою ГЕ – 53 % мали сильнопозитивну реакцію, 40% помірнопозитивну, та 7% легкопозитивну реакції; у групі із ЗПЕ – 29% випадків були сильнопозитивними, 57% - помірнопозитивними, та 14% - легкопозитивними; у групі із ЗФПЕ – 21% мали сильнопозитивну, 65% помірнопозитивну, та 14% легкопозитивну реакції.

У середньому імунореактивність у клітинах строми у загальній групі з ГПЕ склала 164,5 \pm 51,9, у групі тканин з ГЕ – 186,7 \pm 51,5, з ЗПЕ – 165,7 \pm 47,9, та з ЗФПЕ – 152,8 \pm 50,9 (табл. 3.4.1, рис. 3.4.8 – 3.4.9). Різниці між групами щодо експресії ER α у клітинах строми також не виявлено ($F = 2,21$, $p = 0,12$). При цьому встановлено статистично достовірний менший ступінь експресії ER α у стромі як загалом серед ГПЕ, так і у кожній окремій групі ($p < 0,05$).

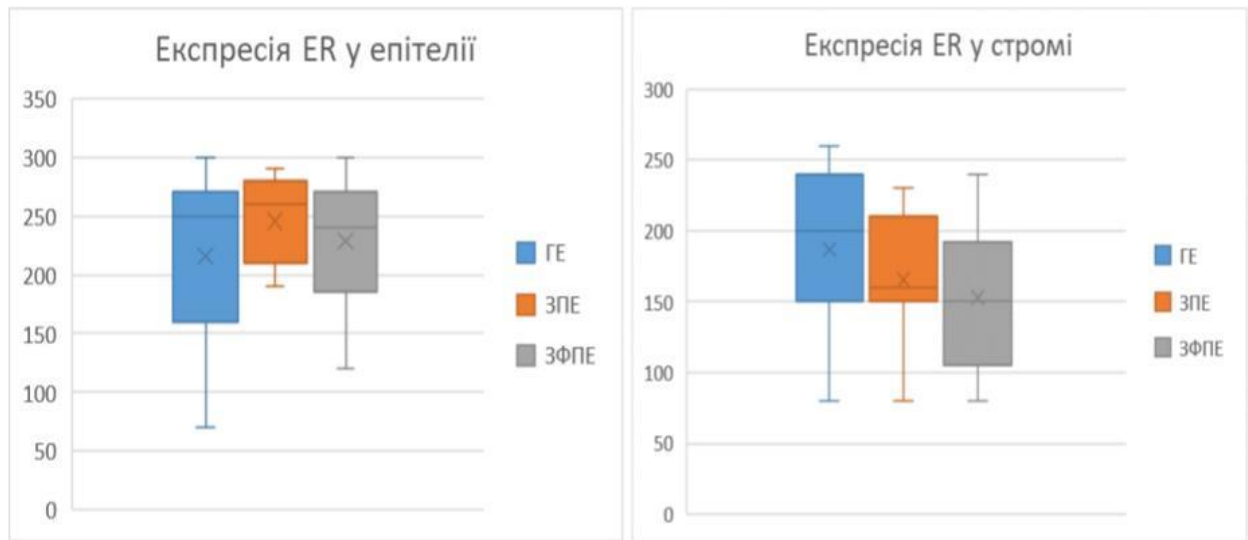


Рис. 3.4.8. Порівняльні показники експресії ER в епітеліальному та стромальному компонентах у тканинах GE, ЗПЕ, та ЗФПЕ.

Отже, позитивна експресія ER α виявлена у зразках тканин всіх груп ГПЕ. Вона характеризується варіабельністю. Не виявлено статистично достовірної різниці між групами щодо експресії ER α у клітинах епітелію та стромі.

3.5. Експресія циклооксигенази-2 при гіперпластичних процесах ендометрія.

За результатами імуногістохімічного дослідження експресії ЦОГ-2 у загальній групі з ГПЕ (рис. 3.5.1) найбільша кількість випадків – 50% була із помірнопозитивною реакцією. У 39% спостерігалася сильнопозитивна реакція до ЦОГ-2. Легкопозитивна реакція виявлена у 11% випадків. У групі з неатиповою GE результати експресії ЦОГ-2 розподілилися наступним чином: найбільша кількість зразків – 66% - була із помірнопозитивною реакцією; по 17% зразків мали сильнопозитивну та легкопозитивну реакції (рис. 3.5.2). У групі із ЗПЕ експресія ЦОГ-2 була сильнопозитивною у 50% випадків, помірнопозитивною – у 33% випадків, легкопозитивною – в 17% випадків (рис.

3.5.3). У групі із ЗФПЕ результати експресії ЦОГ-2 розподілилися порівну: у 50% зразків була сильнопозитивна реакція, та в 50% зразків – помірнопозитивна реакція (рис. 3.5.4).



Рис. 3.5.1. Результати імуногістохімічного дослідження експресії ЦОГ-2 у загальній групі з ГПЕ.

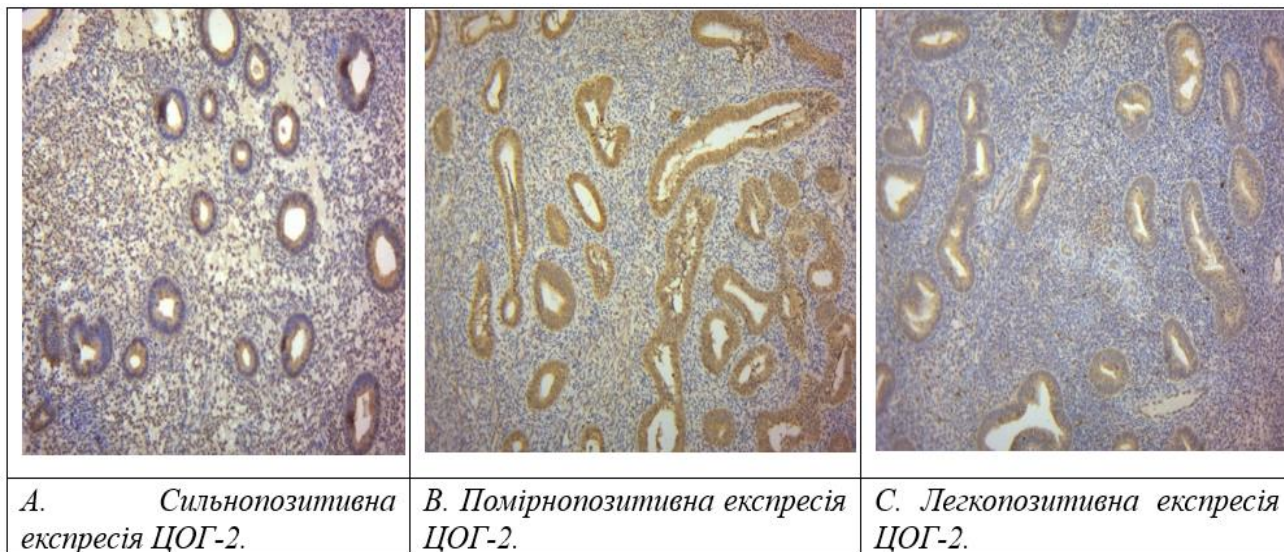


Рис. 3.5.2. Експресія ЦОГ-2 при неатиповій ГЕ (мікрофотограми, збільшення $\times 100$).

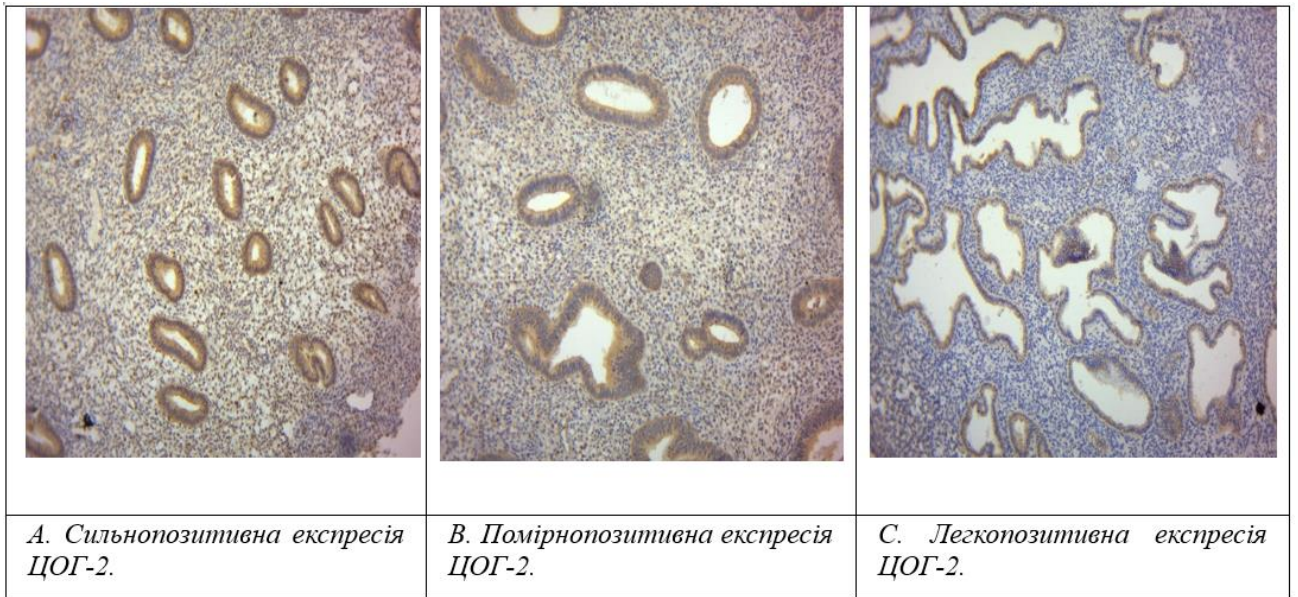


Рис. 3.5.3. Експресія ЦОГ-2 в залозистих ПЕ (мікрофотограми, збільшення $\times 100$).

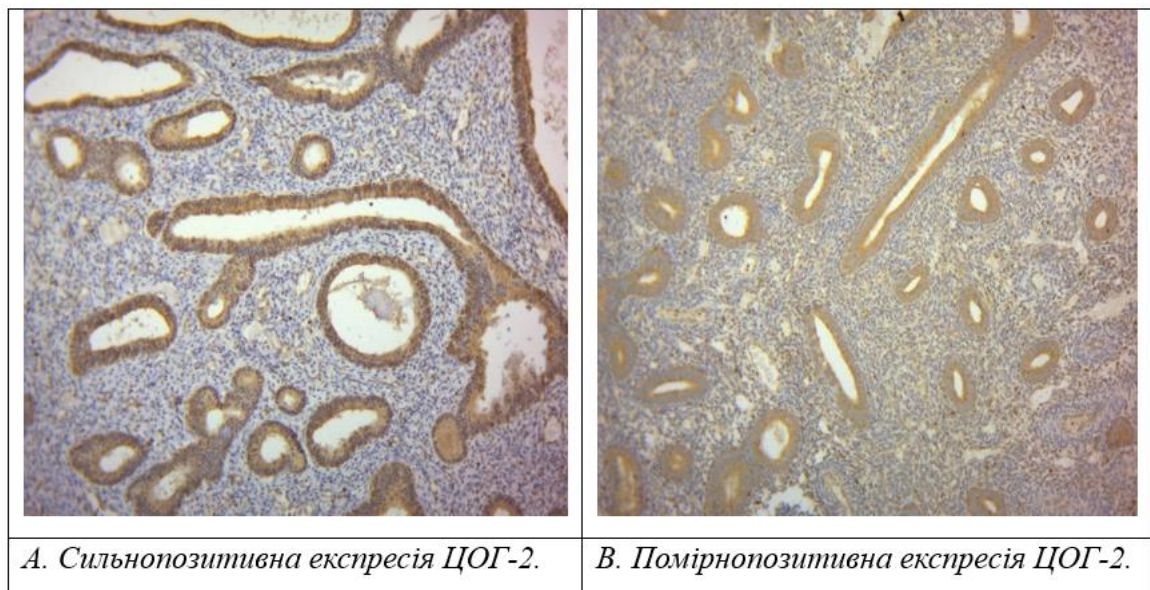


Рис. 3.5.4. Експресія ЦОГ-2 в залозисто-фіброзних ПЕ (мікрофотограми, збільшення $\times 100$).

Експресію ЦОГ-2 виявлено в епітелії всіх зразків тканин з ГПЕ. Вона була виявлена головним чином в апікальній частині цитоплазми призматичного епітелію. Деякі ЦОГ-2-позитивні лімфоцити були виявлені в ендометріальній

стромі. Середній показник експресії ендометріальним епітелієм склав $4,22 \pm 1,11$ балів. У групі тканин з ГЕ він був на рівні $3,67 \pm 1,03$ бали, з ЗПЕ – $4,17 \pm 1,17$ бали, та у групі з ЗФПЕ – $4,83 \pm 0,98$ бали. Статистично достовірної різниці в експресії ЦОГ-2 між трьома групами тканин з ГПЕ нами не виявлено ($F = 1,81$, $p = 0,197$). При цьому їх маніфестація значно перевищувала показники інтактної тканини ендометрія, у якій виявлено лише фокальна експресія ЦОГ-2 у люмінальних та залозистих епітеліальних клітинах незалежно від фази менструального циклу.

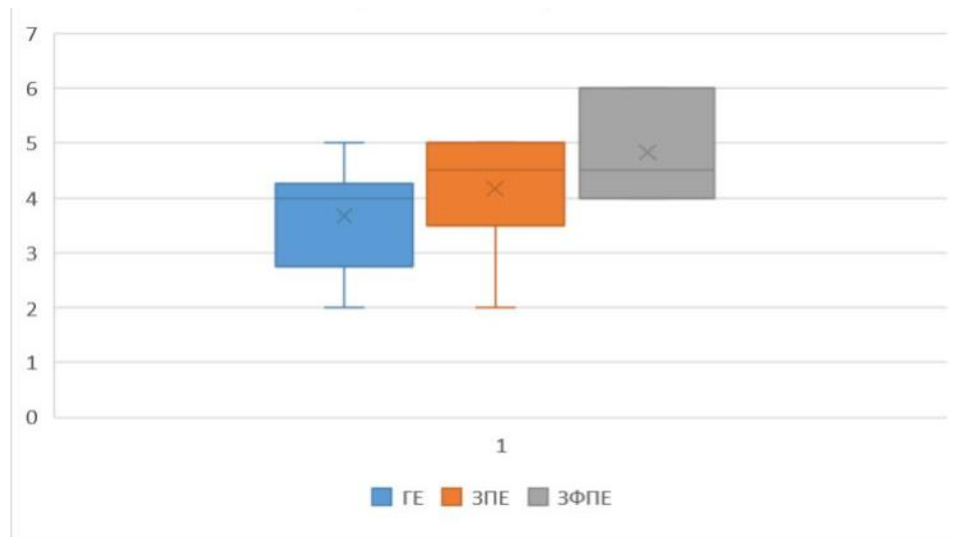


Рис. 3.5.5. Порівняльні показники експресії ЦОГ-2 у тканинах ГЕ, ЗПЕ, та ЗФПЕ.

Отже, позитивна експресія ЦОГ-2 виявлена в епітелії всіх зразків тканин з ГПЕ. Найвищий рівень її був у групі із ЗФПЕ. Немає статистично достовірної різниці в експресії ЦОГ-2 між трьома групами тканин з ГПЕ.

3.6. Зв'язок експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 залежно від антропометричних показників.

Досліджуючи зв'язок експресії ER α та ЦОГ-2 у тканинах ендометрія (табл. 3.6.1), ми не виявили їх залежності від віку жінок, їх ваги та ІМТ ($p > 0,05$). При цьому нами встановлена зворотня кореляційна залежність між експресією ЦОГ-2 та ростом жінок у загальній групі тканин з ГПЕ ($r = -0,49$, $p = 0,037$) та з ЗФПЕ ($r = -0,85$, $p = 0,034$); пряма кореляційна залежність між експресією ЦОГ-2 та ER α в епітелії ендометріальних залоз у групі тканин з ЗФПЕ ($r = 0,91$, $p = 0,013$); а також пряма кореляційна залежність між експресією ER α в епітелії та стромі ендометрія у загальній групі тканин з ГПЕ ($r = 0,49$, $p < 0,01$) та з ЗФПЕ ($r = 0,55$, $p < 0,01$).

Таблиця 3.6.1

Показники кореляційної залежності між експресією ER α , ЦОГ-2 та антропометричними параметрами жінок

		Вік	Зріст	Вага	ІМТ	ER α , епіт.	ER α , стр.	ЦОГ-2
<i>ГПЕ</i>	ER α , епіт.	$r = 0,23$, $p = 0,1$	$r = -0,11$, $p = 0,43$	$r = -0,01$, $p = 0,99$	$r = -0,01$, $p = 0,94$		$r = 0,49$, $p < 0,01$	$r = 0,45$, $p = 0,06$
	ER α , стр.	$r = 0,2$, $p = 0,16$	$r = -0,03$, $p = 0,84$	$r = -0,01$, $p = 0,95$	$r = 0,02$, $p = 0,92$	$r = 0,49$, $p < 0,01$		$r = 0,16$, $p = 0,54$
	ЦОГ-2	$r = 0,11$, $p = 0,67$	$r = -0,49$, $p = 0,037$	$r = -0,02$, $p = 0,95$	$r = 0,15$, $p = 0,57$	$r = 0,45$, $p = 0,06$	$r = 0,16$, $p = 0,54$	
<i>ГЕ</i>	ER α , епіт.	$r = 0,49$, $p = 0,063$	$r = -0,16$, $p = 0,56$	$r = -0,17$, $p = 0,55$	$r = -0,11$, $p = 0,7$		$r = 0,44$, $p = 0,1$	$r = -0,18$, $p = 0,73$
	ER α , стр.	$r = 0,1$, $p = 0,73$	$r = 0,02$, $p = 0,95$	$r = -0,04$, $p = 0,9$	$r = -0,08$, $p = 0,78$	$r = 0,44$, $p = 0,1$		$r = -0,47$, $p = 0,35$
	ЦОГ-2	$r = 0,58$, $p = 0,23$	$r = -0,03$, $p = 0,95$	$r = 0,09$, $p = 0,86$	$r = 0,21$, $p = 0,69$	$r = -0,18$, $p = 0,73$	$r = -0,47$, $p = 0,35$	

ЗПЕ	ERα, епіт.	r = -0,25, p = 0,59	r = -0,04, p = 0,94	r = 0,32, p = 0,5	r = 0,21, p = 0,72		r = 0,56, p = 0,19	r = 0,62, p = 0,19
	ERα, стр.	r = 0,2, p = 0,67	r = -0,62, p = 0,14	r = -0,2, p = 0,67	r = 0,18, p = 0,7	r = 0,56, p = 0,19		r = 0,63, p = 0,18
	ЦОГ-2	r = 0,14, p = 0,79	r = -0,23, p = 0,65	r = 0,37, p = 0,47	r = 0,46, p = 0,36	r = 0,62, p = 0,19	r = 0,63, p = 0,18	
ЗФПЕ	ERα, епіт.	r = 0,3, p = 0,12	r = -0,12, p = 0,53	r = 0,1, p = 0,62	r = 0,11, p = 0,59		r = 0,55, p < 0,01	r = 0,91, p = 0,013
	ERα, стр.	r = 0,22, p = 0,25	r = 0,07, p = 0,72	r = 0,02, p = 0,93	r = 0,04, p = 0,85	r = 0,55, p < 0,01		r = 0,52, p = 0,29
	ЦОГ-2	r = -0,34, p = 0,5	r = -0,85, p = 0,034	r = -0,31, p = 0,55	r = 0,12, p = 0,82	r = 0,91, p = 0,013	r = 0,52, p = 0,29	

Примітка: існує статистично значуща різниця між групами пацієнтів, $p < 0.05$.

Отже, рівні експресії ER α та ЦОГ-2 не залежать від антропометричних показників пацієнтів. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між експресіями ER α в епітеліальному та стромальному компонентах. Виявлені кореляційні зв'язки між експресією ЦОГ-2 та ER α вказують на складну взаємодію між цими біологічними маркерами, що може бути важливим для розуміння патогенезу ГПЕ.

3.7. Поліморфізм RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія.

Частота поліморфізму RvuII гена ESR1 у пацієнток з ГПЕ та жінок контрольної групи

Відповідно до поставленої мети було проведено генотипування пацієнток з ГПЕ і жінок без ГПЕ за поліморфізмом RvuII гена ESR1 і встановлено частоту алелів Т та С, а також співвідношення між гомозиготами за основним алелем (Т/Т), гетерозиготами (Т/С) і гомозиготами за мінорним алелем (С/С).

При аналізі розподілу варіантів генотипів за поліморфізмом RvuII гена ESR1 у пацієнтів з ГПЕ отримані такі результати: пацієнти гомозиготи за основним алелем T/T – 30 (31,6 %), гетерозиготи T/C – 47 (49,5 %), гомозиготи носії мінорного алеля C/C – 18 (18,9 %) (табл. 3.7.1). Отже, найчастіше зустрічався варіант T/C гетерозигот, що було більше ніж варіант гомозигот T/T у 1,6 разів, та більше ніж варіант гомозигот C/C у 2,6 разів.

Таблиця 3.7.1

**Розподіл варіантів генотипів за поліморфізмом RvuII гена EsRα
у пацієток з ГПЕ**

<i>Генотип</i>	<i>Частота, n</i>	<i>Відсоток, %</i>
T/T	30	31,6
T/C	47	49,5
C/C	18	18,9
Разом	95	100,0

Примітка: n – кількість осіб.

Як в основній, так і контрольній групі, розподіл генотипів за вивченим поліморфізмом не відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Частота алелів T і C у групі хворих з ГПЕ та у жінок без ГПЕ була однаковою і становила відповідно 0,56 і 0,44. При цьому показник статистичної значимості P дорівнював 1. Це свідчить про відсутність відмінностей у розподілі алелей між особами груп порівняння.

Співвідношення генотипів T/T : T/C : C/C у пацієток з ГПЕ становило 31,6% : 49,5% : 18,9%, а у групі жінок без ГПЕ – 30% : 52,5% : 17,5%. Відмінності між цими показниками, проаналізовані за допомогою критерію χ^2 Пірсона, виявилися статистично не вірогідними ($p = 0,922$). Отже, можна стверджувати про відсутність асоціації між алельним поліморфізмом RvuII гена ESR1 і розвитком ГПЕ (табл. 3.7.2).

Розподіл алелів та генотипів за поліморфізмом RvuII гена ESR1 у пацієток з ГПЕ та жінок без ГПЕ

	<i>Хворі з ГПЕ</i>	<i>Жінки без ГПЕ</i>
Т-алель	0,56	0,56
С-алель	0,44	0,44
$\chi^2 = 2, p = 1$		
Гомозиготи Т/Т, <i>n</i> (%)	30 (31,6)	24 (30)
Гетерозиготи Т/С, <i>n</i> (%)	47 (49,5)	42 (52,5)
Гомозиготи С/С, <i>n</i> (%)	18 (18,9)	14 (17,5)
Разом	95 (100)	80 (100)
$\chi^2 = 0,163, p = 0,922$		
<i>p'</i>	> 0,05	> 0,05

Примітка: *n* – кількість пацієнтів, *p* відображає статистичну значимість відмінностей між основною і контрольною групами; *p'* – відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга

Характеристика груп пацієнтів

Аналізуючи отримані результати нами встановлено, що середній вік жінок з ГПЕ у досліджуваній групі становить $47,22 \pm 10,49$ років. При цьому жінки в контрольній групі були значно старшими ($69,93 \pm 8,53$) ($t = -14,115, p < 0,001$) по відношенню до жінок у досліджуваній групі. Середній зріст жінок у досліджуваній групі склав $164,26 \pm 4,9$ см, та майже не відрізнявся від жінок у контрольній групі ($163,13 \pm 4,82$) ($t = 1,807, p = 0,071$). Середня вага жінок у досліджуваній групі складала $73,24 \pm 16,4$, та була більшою ніж у жінок контрольної групи ($67,37 \pm 6,21$) ($t = 2,0; p = 0,044$). ІМТ у жінок досліджуваної

групи у середньому був дещо більшим від контрольної групи - $27,18 \pm 6,22$, проте достовірної різниці за показником ІМТ ми не виявили ($t = 1,302$; $p = 0,201$) (табл. 3.7.3). Усі обстежені жінки обох груп були етнічними українками.

Таблиця 3.7.3

Загальна клінічна характеристика пацієток з ГПЕ та жінок контрольної групи

Показники	Хворі з ГПЕ (n=95)	Контрольна група (n=80)	p
Вік, роки	47,22 ± 10.49	69,93 ± 8,53	<0,001
Вікові групи:			
репродуктивний вік (<45 років)	46 (48,4%)	-	<0,001
пременопаузальний вік (45-55 років)	21 (22,1%)	-	
менопаузальний вік (>56 років)	28 (29,5%)	80 (100%)	
Маса тіла, кг	73,24 ± 16,4	67,37 ± 6,21	0.044
Зріст, см	164,26 ± 4,9	163,13 ± 4,82	0,071
ІМТ, кг/м ²	27,18 ± 6,22	25,78 ± 2,38	0,201

Примітка: n – кількість пацієнтів; ІМТ – індекс маси тіла; p – статистична значимість відмінностей за t-критерієм Стьюдента

Зв'язок морфології залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при ГПЕ

До досліджуваної групи жінок з ГПЕ відповідно до патогістологічного заключення увійшло 29 випадків з неатиповою ГЕ (30,5%), 11 випадків із ЗПЕ

(11,6%), 55 випадків із ЗФПЕ (57,9%). Обчислення даних за χ^2 - критерієм Пірсона показали, що гістологічний варіант ГПЕ не залежить від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 ($\chi^2 = 4,14$; $p = 0,387$) (табл. 3.7.4).

Таблиця 3.7.4

**Залежність гістологічного варіанту ГПЕ від генотипу
за поліморфізмом RvuII гена ESR1**

Генотип	Гістологічний тип ГПЕ, n (%)			Разом, n (%)
	Неатипова GE	ЗПЕ	ЗФПЕ	
T/T	6 (6,3)	5 (5,3)	19 (20,0)	30 (31,6)
T/C	17 (17,9)	3 (3,2)	27 (28,3)	47 (49,5)
C/C	6 (6,3)	3 (3,2)	9 (9,5)	18 (18,9)
Разом, n (%)	29 (30,5)	11 (11,6)	55 (57,9)	95 (100)
$\chi^2 = 4,14$; $p = 0,387$				

Примітка: n – кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Зв'язок між алейним поліморфізмом RvuII гена ESR1 та розвитком ГПЕ з урахуванням антропометричних показників та вікових груп жінок з ГПЕ

При аналізі отриманих результатів нами встановлено, що середній вік жінок з ГПЕ у досліджуваній групі становить $47,22 \pm 10,49$. При цьому не виявлено статистично достовірної різниці щодо віку між групами жінок з різними генотипами поліморфізму RvuII гена ESR1 ($F = 1,24$, $p = 0,293$). Середній зріст жінок у досліджуваній групі склав $164,26 \pm 4,9$ см та майже не відрізнявся від жінок у групах з різними генотипами поліморфізму RvuII гена ESR1 ($F = 0,39$, $p = 0,679$). Середня вага жінок у досліджуваній групі складала $73,24 \pm 16,4$. Статистично достовірної різниці за цим показником між групами не виявлено ($F = 1,92$, $p = 0,153$). ІМТ у жінок досліджуваної групи у

середньому був $27,18 \pm 6,22$. Достовірної різниці за показником ІМТ з різними генотипами поліморфізму RvuII гена ESR1 ми не виявили ($F = 1,00$; $p = 0,371$). Слід зазначити, що у 51% випадків пацієнтки мали надмірну вагу чи ожиріння (табл. 3.7.5).

Таблиця 3.7.5

Антропометричні показники у пацієнток, хворих на ГПЕ залежно від варіанта генотипу за RvuII поліморфізмом гена ESR1 (M ± SD)

Показник	T/T	T/C	C/C	F	p
	<i>n=30</i>	<i>n=47</i>	<i>n=18</i>		
Вік	46,77±10.94	50.15±12.40	45.78±11.45	1,24	0,293
Зріст, см	163.87±5.72	165.04±6.52	165.11±5.77	0,39	0,679
Маса тіла, кг	68.23±15.69	74.64±14.17	69.89±14.20	1,92	0,153
ІМТ, кг/м ²	25.66±6.15	27.51±5.62	26.20±5.77	1,00	0,371

Примітка: n - кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за F-критерієм (методика ANOVA)

Враховуючи, що вік є значущим чинником ризику розвитку захворювань репродуктивної системи, зокрема ГПЕ, ми дослідили зв'язок алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII залежно вікових категорій. Всі пацієнтки були розподілені на три вікові групи. До першої групи (до 45 років) ввійшло 46 (48,4%) пацієнток, до другої групи (45-55 років) – 21 (22,1%) пацієнтка, до третьої групи (старше 55 років) – 28 (29,4%) пацієнток відповідно. Розподіл алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII статистично не відрізнявся в усіх вікових групах ($\chi^2 = 2,98$; $p = 0,560$) (табл. 3.7.6).

**Частота алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII у
пацієток різних вікових груп при ГПЕ**

Генотип	Вік пацієток, n (%)			Разом, n (%)
	До 45 років	45-55 років	Старше 55 років	
T/T	15 (15,8)	8 (8,4)	7 (7,4)	30 (31,6)
T/C	20 (21,1)	11 (11,6)	16 (16,8)	47 (49,5)
C/C	11 (11,6)	2 (2,1)	5 (5,3)	18 (18,9)
Разом, n (%)	46 (48,4)	21 (22,1)	28 (29,4)	95 (100)
$\chi^2 = 2,98; p = 0,560$				

Примітка: n - кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Гінекологічний статус жінок з ГПЕ залежно від варіанта генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1

Загальновідомо, що різноманітні патологічні процеси, що ведуть до порушень репродуктивної функції у жінок, можуть збільшувати ризик розвитку як злоякісних, так і доброякісних новоутворень. У нашій роботі було вивчено особливості гінекологічного анамнезу пацієток з ГПЕ, що мали різні генотипи за RvuII поліморфізмом гена ESR1 (табл. 3.7.7).

Обчислення даних за χ^2 - критерієм Пірсона показали, що не існує зв'язку між віком початку менархе ($\chi^2 = 0,41; p = 0,816$), фактом народження / не народження дитини ($\chi^2 = 0,43; p = 0,806$), наявністю абортів ($\chi^2 = 1,72; p = 0,424$), викиднів ($\chi^2 = 4,16; p = 0,125$), ГПС чи ДВ ($\chi^2 = 0,82; p = 0,665$), оперативних втручань з приводу гінекологічних захворювань ($\chi^2 = 3,18; p = 0,204$) та вивченим поліморфізмом гена ESR1.

**Розподіл алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII
залежно від гінекологічного статусу пацієток із ГПЕ**

Гінекологічний статус		Генотип, n (%)			p за χ^2
		T/T	T/C	C/C	
Початок менархе	До 15 років	27 (28,4)	42 (44,2)	2 (2,1)	$\chi^2 = 0,41$ p = 0,816
	Старше 15 років	3 (3,2)	5 (5,3)	1 (1,1)	
Пологи	Не було	4 (4,2)	8 (8,4)	2 (2,1)	$\chi^2 = 0,43$ p = 0,806
	Були	26 (27,4)	39 (41,1)	16 (16,8)	
Аборти	Не було	17 (17,9)	23 (24,2)	12 (12,6)	$\chi^2 = 1,72$ p = 0,424
	Були	13 (13,7)	24 (25,3)	6 (6,3)	
Викидні	Не було	26 (27,4)	35 (36,8)	17 (17,9)	$\chi^2 = 4,16$ p = 0,125
	Були	4 (4,2)	12 (12,6)	1 (1,1)	
ГПЕ у анамнезі	Не було	20 (21,1)	32 (33,7)	11 (11,6)	$\chi^2 = 0,290$ p = 0,867
	Були	10 (10,5)	15 (15,8)	7 (7,4)	
ДВВ, ГРС анамнезі	Не було	22 (23,2)	33 (34,7)	11 (11,6)	$\chi^2 = 0,82$ p = 0,665
	Були	8 (8,4)	14 (14,7)	7 (7,4)	
Оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань	Не було	22 (23,2)	29 (30,5)	15 (15,8)	$\chi^2 = 3,18$ p = 0,204
	Були	8 (8,4)	18 (18,9)	3 (3,2)	
Наявність супутньої лейоміоми тіла матки	Є	5 (5,3)	19 (20,0)	5 (5,3)	$\chi^2 = 4,95$ p = 0,084
	Немає	25 (26,3)	28 (29,5)	13 (13,7)	
Наявність супутнього генітального ендометріозу	Є	13 (13,7)	15 (15,8)	4 (4,2)	$\chi^2 = 2,37$ p = 0,305
	Немає	17 (17,9)	32 (33,7)	14 (14,7)	
Обтяженість спадкового анамнезу	Не обтяжений	25 (26,3)	40 (42,1)	16 (16,8)	$\chi^2 = 0,28$ p = 0,870
	Обтяжений	5 (5,3)	7 (7,4)	2 (2,1)	

Примітка: n - кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

При вивченні розподілу за алельними варіантами поліморфізму RvuII гена ESR1 у групі жінок з ГПЕ, які мали рецидивуючий перебіг захворювання, та у групі жінок з ГПЕ, які не мали ГПЕ в анамнезі, ми виявили, що статистично достовірної різниці за цим показником між групами немає ($\chi^2 = 0,290$; $p = 0,867$).

Оскільки наявність поєднаних гіперпроліферативних процесів жіночих статевих органів впливає на перебіг, репродуктивну функцію та ефективність лікування, на наступному етапі аналізу було вивчено зв'язок між супутньою гінекологічною патологією (лейоміоми матки, ендометріозу) та генотипом пацієнтів за RvuII поліморфізмом гена ESR1 у жінок з ГПЕ. У 29 жінок (30,5%) серед обстежених супутньою була лейоміома матки, та у 32 жінок (33,7%) супутній генітальний ендометріоз. Проте розрахунок за критерієм Пірсона не виявив зв'язку між наявністю лейоміоми матки й генітального ендометріозу та алельним поліморфізмом RvuII гена ESR1. Різниця у розподілі осіб із різними алельними варіантами була недостовірною ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,084$ та $\chi^2 = 2,37$; $p = 0,305$ відповідно для лейоміоми та ендометріозу).

При вивченні обтяженості спадкового анамнезу щодо наявності злоякісних пухлин жіночих статевих органів у близьких родичів та розподілу за алельними варіантами поліморфізму RvuII гена ESR1 за цією ознакою, статистично достовірної різниці за цим показником між групами не виявлено ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,870$).

Поділ пацієток на підгрупи за віком настання менархе не виявив жодного зв'язку між розподілом генотипів за RvuII поліморфізмом гена ESR1 та ймовірністю розвитку ГПЕ як у пацієток із настанням менархе до 15 років, так і у жінок із настанням менархе після 15 років ($p > 0,05$). При цьому вік настання менархе до 15 років у пацієток з ГПЕ виявився частіше ніж у жінок контрольної групи (90,4% та 61,2% відповідно). Не виявлено статистично достовірної різниці в частоті генотипів між порівнюваними підгрупами і

всередині контрольної та досліджуваної груп ($p_2 = 0,252$; $p_3 = 0,816$) (табл. 3.7.8).

Таблиця 3.7.8

Розподіл генотипів за поліморфізмом RvuII гена ESR1 у контрольній групі та у групі хворих з ГПЕ залежно від віку настання менархе

Генотип	Початок менархе до 15 років, n (%)		Початок менархе після 15 років, n (%)	
	Контрольна група	Хворі з ГПЕ	Контрольна група	Хворі з ГПЕ
T/T	18 (22,5)	27 (28,4)	6 (7,5)	3 (3,2)
T/C	23 (28,7)	42 (44,1)	19 (23,8)	5 (5,3)
C/C	8 (10,0)	17 (17,9)	6 (7,5)	1 (1,1)
	$\chi^2 = 6,0$; $P_1 = 0,199$		$\chi^2 = 3,0$; $p_1 = 0,223$	
$p_2 = 0,252$; $p_3 = 0,816$				

Примітка: n - кількість осіб; p_1 - значимість відмінностей між контрольною та досліджуваною групами за χ^2 -критерієм; p_2 – між жінками контрольної групи; p_3 – між пацієнтками з ГПЕ

Екстрагенітальна патологія у жінок з ГПЕ залежно від варіанта генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1

Ожиріння, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет є незалежними факторами ризику розвитку ГПЕ та раку ендометрія. Ми вивчили їх асоціацію із поліморфізмом RvuII гена ESR1 у жінок з ГПЕ. Як свідчать дані таблиці 6 частота різних алельних варіантів гена ESR1 за RvuII поліморфізмом у вивчених групах щодо ожиріння, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету істотно не відрізняється. Різниця у розподілі осіб із різними алельними варіантами гена були недостовірними ($\chi^2 = 0,67$; $p = 0,716$, $\chi^2 = 0,67$; $p = 0,714$ та $\chi^2 = 0,46$; $p = 0,795$ відповідно) (табл. 3.7.9).

**Розподіл алельних варіантів гена ESR1
за поліморфізмом RvuII залежно від екстрагенітальної патології
у пацієток із ГПЕ**

Екстрагенітальна патологія		Генотип, n (%)			p за χ^2
		T/T	T/C	C/C	
Ожиріння	Є	7 (7,4)	15 (15,8)	5 (5,3)	$\chi^2 = 0,67$ p = 0,716
	Немає	23 (24,2)	32 (33,7)	13 (13,7)	
Гіпертонічна хвороба	Є	5 (5,3)	11 (11,6)	3 (3,2)	$\chi^2 = 0,67$ p = 0,714
	Немає	25 (26,3)	36 (37,9)	15 (15,8)	
Цукровий діабет	Є	3 (3,2)	3 (3,2)	1 (1,1)	$\chi^2 = 0,46$ p = 0,795
	Немає	27 (28,4)	44 (46,3)	17 (17,9)	

Примітка: n - кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Отже, у пацієток Сумського регіону України з ГПЕ та у жінок без ГПЕ не виявлено різниці у розподілі генотипів T/T, T/C, C/C за RvuII поліморфізмом гена ESR1. Відсутня залежність між варіантом генотипу за цим поліморфізмом і гістологічним варіантом ГПЕ, антропометричними показниками, віковими групами, даними анамнезу, а також супутніми генітальними та екстрагенітальними захворюваннями.

3.8. Зв'язок рівня експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 залежно від генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 при гіперпластичних процесах ендометрія.

Враховуючи ймовірний вплив поліморфізму RvuII гена ESR1, зокрема якісні та кількісні зміни рівня експресії ER α у клітині, можна припустити, що різні алельні варіанти поліморфізму RvuII можуть відігравати роль у регулюванні експресії ER α при ГПЕ.

Аналізуючи ступень експресії ER α в епітеліальному та стромальному компонентах залежно від розподілу алельних варіантів поліморфізму RvuII гена ESR1, ми встановили, що статистично достовірної різниці за цими показниками між групами немає ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,428$ та $\chi^2 = 1,47$; $p = 0,832$ відповідно) (табл. 3.8.1 -3.8.2).

Таблиця 3.8.1

Частота алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII з різними ступенями експресії ER α в епітеліальному компоненті при ГПЕ

Генотип	Ступінь експресії ER α в епітеліальному компоненті, n (%)			Разом
	Сильнопозитивна реакція	Помірнопозитивна реакція	Легкопозитивна реакція	
T/T	25 (26,2)	5 (5,3)	0 (0)	30 (31,6)
T/C	32 (33,7)	13 (13,7)	2 (2,1)	47 (49,5)
C/C	11 (11,6)	6 (6,3)	1 (1,1)	18 (18,9)
Разом	68 (71,5)	24 (25,3)	3 (3,2)	95 (100)
$\chi^2 = 3,84$; $p = 0,428$				

Примітка: n – кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

**Частота алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII з
різними ступенями експресії ER α у стромальному компоненті при ГПЕ**

Генотип	Ступінь експресії ER α у стромальному компоненті, n (%)			Разом
	Сильнопозитивна реакція	Помірнопозитивна реакція	Легкопозитивна реакція	
T/T	11 (11,6)	16 (16,8)	3 (3,2)	30 (31,6)
T/C	15 (15,8)	24 (25,2)	8 (8,4)	47 (49,5)
C/C	5 (5,3)	9 (9,5)	4 (4,2)	18 (18,9)
Разом	31 (32,6)	49 (51,5)	15 (15,8)	95 (100)
$\chi^2 = 1,47; p = 0,832$				

Примітка: n – кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Враховуючи, що існує взаємозв'язок між експресією ER α та ЦОГ-2, що може вказувати на їх синергічну участь в ініціюванні та прогресуванні гіперпластичних процесів ендометрія та можливій участі у подальшій пухлинній трансформації, ми дослідили зв'язок алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII залежно від різного ступеня експресії ЦОГ-2 (табл. 3.8.3). Нами було встановлено, що немає статистично достовірної різниці за цим показником між групами ($\chi^2 = 3,8; p = 0,434$).

Аналізуючи статистичний зв'язок середніх показників рівнів експресії ER α в епітеліальному та стромальному компонентах, а також ЦОГ-2, залежно від варіантів алельного поліморфізму RvuII гена ESR1, ми встановили, що немає статистично достовірної різниці за цими показниками між групами ($F = 1,48; p = 0,233; F = 0,17; p = 0,845$ та $F = 1,13; p = 0,327$ відповідно) (табл. 3.8.4).

Ступені експресії ЦОГ-2 залежно від алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII при ГПЕ

Генотип	Ступінь експресії ЦОГ-2, n (%)			Разом
	Сильнопозитивна реакція	Помірнопозитивна реакція	Легкопозитивна реакція	
T/T	15 (15,8)	14 (14,7)	1 (1,1)	30 (31,6)
T/C	16 (16,8)	28 (29,5)	3 (3,2)	47 (49,5)
C/C	9 (9,5)	7 (7,4)	2 (2,1)	18 (18,9)
Разом	40 (42,1)	49 (51,6)	6 (6,3)	95 (100)
$\chi^2 = 3,8; P = 0,434$				

Примітка: n – кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

Імуногістохімічна характеристика ГПЕ залежно від варіанта генотипу за поліморфізмом RvuII гена ESR1 (M ± m)

Показник	T/T	T/C	C/C	F	p
	(n=30; 31,6%)	(n=47; 49,5%)	(n=18; 18,9%)		
Експресія ER α в епітеліальному компоненті, бали	246±46	226±64	219±60	1,48	0,233
Експресія ER α у стромальному компоненті, бали	172±51	165±53	164±57	0,17	0,845
Експресія ЦОГ-2, бали	5±1	4±1	4±1	1,13	0,327

Примітка: n - кількість осіб; p – статистична значимість відмінностей за F-критерієм (методика ANOVA)

Отже, немає залежності між варіантом генотипу за вивченим поліморфізмом та ступенем експресії ER α в епітеліальному і стромальному компонентах та ЦОГ-2.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Tsyndrenko N, Romaniuk A, Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med J.* 2021; 9(4), 342-351. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):342-351](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):342-351).

2. Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko A, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine.* 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864.

3. Tsyndrenko N, Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora K, Tsepochko D, Romaniuk A. Immunohistochemical characteristics of endometrial tissues in hyperplastic processes. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023; 1. 415. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423.

4. Tsyndrenko N, Romaniuk A. PvuII (rs2234693) polymorphism of the estrogen receptor alpha gene in women from Sumy oblast, Ukraine, with endometrial hyperplastic process. *East Ukr Med J.* 2024; 12(1): 160-173. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):160-173](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):160-173).

5. Tsyndrenko N, Kravtsova J, Brusovtsov D, Nikolaenko J, Romanyuk A. Epidemiological characteristics of hyperplastic endometrial processes in Sumy region. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, Sumy, October 26-28, 2021. – Sumy: Sumy State University. 2021: 29.

6. Циндренко Н, Линдін М, Лопа Я. Аномальна маткова кровотеча при гіперпластичних процесах ендометрія: імуногістохімічна діагностика. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 2023 квітень 4; Суми – Сумський державний університет, 2023. с 20-21.

7. **Циндренко Н**, Линдін М, Романюк А. Особливості експресії циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 2023 червень 9. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2023. с 141-143.

8. Lyndina Y, **Tsyndrenko N**, Hyriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S263.

9. **Циндренко Н**, Линдін М. Імуногістохімічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 2023 жовтень 5-6; Київ. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2023. с 38-39.

10. **Циндренко Н**, Дядюра І. Генетична діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Sumy, April 24-25, 2024. – Sumy: Sumy State University, 2024: 123.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність вивчення ГПЕ визначається високим ризиком злоякісного перетворення та проблемами, пов'язаними з порушенням менструального циклу, матковими кровотечами та анемією у жінок [178]. Раннє виявлення ГПЕ є необхідною умовою для профілактики ендометріального раку [179]. Діагностика ГПЕ до сих пір залишається проблематичною [51].

Статистичних даних щодо захворюваності на ГПЕ в Україні немає. Фактори ризику пов'язані з ГПЕ, такі ж як і для раку тіла матки. Майже в 60% пацієнтки з атиповими формами ГПЕ мають інвазивний рак ендометрія. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України рак тіла матки демонструє незначне зростання показників як захворюваності, так і смертності. У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед жіночого населення України рак ендометрію займає третє місце (9,6%). Саме тому діагностика, лікування та постійне спостереження за пацієнтками з ГПЕ, особливо з атиповими формами, є надзвичайно важливими для зниження ризику розвитку інвазивного ендометріоїдного раку серед жінок репродуктивного та постменопаузального віку в Україні [180].

Аналіз статистичних даних щодо кількості випадків ГПЕ за період 2011-2020 років показав тенденцію до підвищення загальної захворюваності на ГПЕ в Сумському регіоні, що вимагає підвищеної уваги до цього питання з боку медичної спільноти. Особливо відзначається пік захворюваності у 2016 році. Проте у 2020 році спостерігалось зменшення кількості випадків ГПЕ, що можна пояснити карантинними заходами, введеними через пандемію COVID-19. Оскільки ця патологія часто перебігає безсимптомно, багато пацієнтів могли не звертатися за медичною допомогою під час карантину [50, 181]. Останнє підкреслює важливість доступу до медичної допомоги навіть у періоди

обмежень. Пацієнти з безсимптомним перебігом ГПЕ можуть не отримувати необхідну їм діагностику та лікування, що підвищує ризик прогресування та пухлинної трансформації захворювання.

Зв'язок між віком пацієнтів та захворюваністю на ГПЕ вказує на те, що сімейні лікарі та гінекологи повинні приділяти особливу увагу групам підвищеного ризику, зокрема жінкам старшого віку. Впровадження скринінгових програм та регулярних профілактичних оглядів може допомогти у своєчасному виявленні та лікуванні ГПЕ.

Результати нашого дослідження показують, що середній вік жінок з ГПЕ становить $47 \pm 10,49$ років, що узгоджується з відомими даними про те, що ГПЕ часто розвиваються у період перименопаузи [68]. При аналізі отриманих даних нами встановлено, що ЗПЕ зустрічаються у більш молодому віці ($37,86 \pm 5,6$) порівняно із ГЕ та ЗФПЕ ($50,87 \pm 9,3$ та $47,59 \pm 10,8$ відповідно; $F = 4.19$, $p = 0.021$) [182, 183].

Аналіз показників зросту та ваги не виявив суттєвих відмінностей між групами, що свідчить про відносну однорідність вибірки за антропометричними параметрами. Проте, слід відзначити, що жінки з ЗПЕ мали тенденцію до нижчого показника ІМТ ($22,4 \pm 1,6$) порівняно з іншими групами ($28,55 \pm 4,9$ у групі із неатиповою ГЕ та $27,62 \pm 7,1$ у групі із ЗФПЕ), що може відобразити певні особливості метаболізму або навіть супутніх захворювань [182, 183].

ІМТ у середньому становив $27.18 \pm 6,2$ у загальній групі з ГПЕ. При цьому понад половина обстежених жінок мали надлишкову вагу або ожиріння. Це є важливим фактором ризику для розвитку ГПЕ, оскільки надмірна вага та ожиріння асоціюються з підвищеним рівнем естрогенів, які сприяють проліферативним процесам у ендометрії. Відсутність статистично значущих відмінностей у показниках ІМТ між групами може свідчити про те, що надлишкова вага та ожиріння є загальним фактором ризику для всіх типів ГПЕ, незалежно від їх специфічних характеристик. Це підкреслює важливість

контролю ваги та впровадження профілактичних заходів для зниження ризику розвитку ГПЕ. Відсутня залежність типу ГПЕ від росту [182, 183].

Аналіз отриманих результатів серед усіх випадків ГПЕ виявив пряму залежність між вагою та ІМТ пацієток та їх віком ($r = 0.72$, $p < 0.01$ та $r = 0.71$, $p < 0.01$ відповідно). Однак, при детальному аналізі окремих груп ця закономірність була встановлена лише у жінок у групі із ЗФПЕ ($r = 0.78$, $p < 0.01$ та $r = 0.75$, $p < 0.01$ відповідно). У двох інших групах (неатипова ГЕ та ЗПЕ) цієї залежності виявлено не було ($p > 0.05$). Ці результати підкреслюють важливість метаболічних факторів та ожиріння у розвитку ЗФПЕ, тоді як інші форми ГПЕ можуть мати різні патогенетичні механізми. Жінки з підвищеним ІМТ та старшого віку можуть потребувати більш ретельного спостереження та профілактичних заходів для зниження ризику розвитку ГПЕ [182, 183].

Нами встановлено, що збільшується кількість безсимптомного перебігу ГПЕ. У 69,5% ГПЕ були виявлені випадково при проходженні профілактичного огляду за допомогою ультразвукової діагностики. Це суперечить попередньому дослідженню [184], де безсимптомний перебіг був лише у 16,8% випадків при ПЕ. Y. Xu and D. Xie у своєму дослідженні виявили, що ПЕ характеризувалися міжменструальними кровотечами в 26,19 % випадків, а ГЕ супроводжувалися нерегулярними кровотечами в майже в 57% випадків [185]. A. K. Elfayomy and B. S. Soliman у своєму дослідженні, яке включало 150 жінок з ПЕ, встановили, що 62 % мали безсимптомний перебіг [186]. Загалом ряд досліджень вказують на те, що АМК залишаються характерною ознакою ГПЕ [93, 187-190].

Високий відсоток безсимптомних випадків, виявлених у нашому дослідженні, акцентує увагу на необхідності регулярних профілактичних оглядів, особливо серед жінок у групах ризику. Це дозволить виявляти ГПЕ на ранніх стадіях і запобігати їх прогресуванню до більш серйозних станів, таких як рак ендометрію.

Дослідження виявило, що значна частина пацієток з ГПЕ мала супутню патологію жіночих статевих органів. Зокрема лейоміома матки та ендометріоз спостерігалася близько у третини пацієток. Кісти яєчників, аднексит, ерозія шийки матки, фіброзно-кістозна мастопатія ендометрит, синдром полікістозних яєчників були менш поширеними при ГПЕ. Окрім гінекологічних проблем, пацієтки також мали супутню екстрагенітальну патологію, а саме – ожиріння, гіпертонічну хворобу, цукровий діабет. Рідше зустрічалися патології шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози, хвороби серця, сечовивідних шляхів, нервової системи та хронічні захворювання дихальних шляхів. У третини випадків спостерігалася поєднана соматична патологія, що вказує на високий рівень коморбідності серед пацієток з ГПЕ [50].

Результати дослідження підкреслюють високу частоту супутньої патології серед жінок з ГПЕ, що вимагає комплексного підходу до діагностики та лікування. Особливу увагу слід приділяти метаболічним порушенням, таким як ожиріння, та коморбідним станам, що можуть погіршувати перебіг основного захворювання.

Відсутність таких факторів ризику як ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет у групі жінок із ЗПЕ вказує на необхідність більш глибокого дослідження етіології цієї групи та підкреслює, що ризик їх розвитку може бути вищим у ширшому колі пацієток, ніж вважалося раніше. Тобто ЗПЕ можуть виникати і у відносно здорових жінок без супутніх хронічних захворювань.

Результати дослідження показують, що неатипова ГЕ характеризується значною морфологічною варіабельністю залоз та стромі. Нерівномірне розташування залоз різних форм та розмірів, наявність складчастості та кістозних розширень є типовими ознаками цього стану. Цитогенна строма з великою кількістю фібробластоподібних клітин та розсіяною інфільтрацією лімфоцитами підкреслює реактивний характер змін у сполучній тканині

ендометрія. Вогнищевий набряк також може бути ознакою локальних запальних або реактивних процесів [50], [182-183].

Виявлення нерівномірно розташованих залоз різних форм та розмірів у ЗПЕ, а також наявність клубка судин з потовщеними стінками в основі поліпу, підтверджують складну структуру цих утворень. Виразна фібротизація строми та менша кількість залоз у ЗФПЕ свідчать про різні патогенетичні механізми порівняно із ЗПЕ. Лімфоцитарна інфільтрація у тканинах поліпів, подібно до ГЕ, може свідчити про наявність запального компонента або імунної відповіді, що потребує подальшого вивчення для розуміння їх ролі у розвитку поліпів. Виявлення множинних поліпів у 26% випадків підкреслює необхідність ретельного обстеження порожнини матки для виявлення всіх наявних утворень. Це має важливе клінічне значення, оскільки множинні поліпи можуть мати різний прогноз та потребувати різних підходів до лікування [50, 182-183].

Загалом, морфологічні ознаки ГЕ без атипії та ПЕ свідчать про доброякісність процесу з низьким ризиком малігнізації. Проте, значна морфологічна варіабельність потребує ретельного спостереження та періодичних досліджень для своєчасного виявлення можливих змін.

Загальновідомо, що ГПЕ розвиваються на фоні тривалого впливу естрогену, якому не протидіє прогестерон [191]. Дія естрогену опосередковується ER α , димерним ядерним білком, який зв'язується з ДНК і контролює експресію генів. Зв'язуючись з ER α естроген індукує проліферацію клітин ендометрія під час проліферативної фази менструального циклу. Дисбаланс взаємодії естрогену з ER α тісно пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ендометріальних карцином [192].

Нами виявлена позитивна експресія ER α при всіх досліджуваних типах ГПЕ. Подібно до попередніх досліджень, вона була на високому рівні в епітеліальному та стромальному компонентах при ГЕ [193-195], та в ПЕ [196]. Також нами встановлено переважання експресії ER α в епітеліальному

компоненті порівняно зі стромальним у кожній групі ГПЕ [197-199]. Слід зазначити, що в усіх групах виявлялися випадки строкатості імунозабарвлення, що також узгоджується із попереднім дослідженням [200]. Ми встановили, що немає залежності між експресією ER α в епітеліальному та стромальному компонентах та типом ГПЕ. При цьому нами виявлена пряма кореляційна залежність щодо експресії ER α в епітелії та стромі ендометріальних залоз [182, 183, 201-204].

Результати нашого дослідження вказують на високу варіабельність експресії ER α в ендометріальних залозах і стромі. Сильна експресія ER α в епітеліальному компоненті значною мірою спостерігається у випадках із ЗПЕ, що може свідчити про вищу чутливість цих зразків до естрогену. Водночас, у стромальному компоненті частіше зустрічається помірна експресія ER α , що підкреслює різницю в розподілі рецепторів між різними типами клітин.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у рівнях експресії ER α між різними гістологічними варіантами ГПЕ, загальна тенденція до меншої експресії у стромі може мати важливе клінічне значення. Це може впливати на реакцію тканин на гормональну терапію та потенційно на прогресію патологічних процесів. Необхідні подальші дослідження для глибшого розуміння механізмів регуляції експресії ER α у різних типах клітин ендометрію та їхнього клінічного значення для лікування та прогнозування захворювань.

ЦОГ-2 бере участь у процесах регуляції клітинної проліферації, диференціації та апоптозу шляхом дії аутокринних та паракринних сигнальних шляхів [205]. Функцію ЦОГ-2 у канцерогенезі вивчали при колоректальному раку, раку яєчників, молочної залози та шлунка [135]. ЦОГ-2 експресується в цитоплазмі нормального проліферативного залозистого епітелію та ракових клітин ендометрія [150, 206]. Експресія ЦОГ-2 може бути пов'язана з інтенсивним запальним процесом під час патогенезу ГПЕ. Цікаво, що експресія

ЦОГ-2 може відрізнятися залежно від менопаузального статусу, а саме – вища експресія спостерігається у поліпах у пременопаузі порівняно з поліпами в постменопаузі [135]. Підвищена експресія ЦОГ-2 при ГПЕ може означати ранній етап канцерогенезу [195]. ЦОГ-2 значно асоціюється з експресією ароматази при раку ендометрію, що свідчить про те, що внутрішньоендометріальний біосинтез естрогену сприяє прогресуванню ГПЕ до раку. Таким чином, оцінка активності ЦОГ-2 і статусу стероїдних рецепторів є потенційно ключовим маркером для цілеспрямованого гормонального лікування уражень ендометрію при ранній діагностиці під час канцерогенезу [207].

У нашому дослідженні [182-183, 201-204] ми виявили позитивну експресію білків ЦОГ-2 у всіх групах тканин, яка значно перевищувала рівні їх експресії в інтактних тканинах [129]. Це вказує на можливу участь ЦОГ-2 у дисгормональних змінах ендометрія. На противагу попереднім дослідженням, позитивний сигнал в епітеліальному компоненті ендометрію було знайдено в усіх зразках тканин з неатиповою ГЕ [195, 208].

Наше дослідження виявило, що тканина ПЕ демонструє високий рівень експресії ЦОГ-2, що узгоджується з попередніми дослідженнями [146-147, 209]. При цьому ці результати суперечать іншим дослідженням [132, 210], де рівні експресії ЦОГ-2 при ПЕ були нижчими та не відрізнялися від зразків з нормальним ендометрієм. Не зважаючи на дані, які демонструють вищу експресію ЦОГ-2 у ПЕ, порівняно з ГЕ [135], ми не виявили залежності експресії ЦОГ-2 залежно від групи ГПЕ ($F = 1,81$, $p = 0,197$) [182, 201-204]. Досліджуючи зв'язок експресії ER α та ЦОГ-2 у тканинах ендометрія при ГПЕ нами встановлена пряма кореляційна залежність між експресією ЦОГ-2 та ER α в епітелії ендометріальних залоз ($r = 0,91$, $p = 0,013$) [182]. Це може вказувати на їх синергічну участь в ініціюванні та прогресуванні ГПЕ та можливої участі у подальшій пухлинній трансформації. Враховуючи доведеність участі ЦОГ-2 у

прогресуванні ендометріальних карцином, це може слугувати індикатором прогнозу перебігу ГПЕ та можливості їх малігнізації.

Сучасний підхід до вивчення патогенезу мультифакторних захворювань, включаючи доброякісні утворення жіночої статеві системи, визначається дослідженнями генетичних факторів. Важливо зауважити, що роль окремих генетичних предикторів у виникненні захворювань може відрізнятися серед мешканців різних країн та регіонів. Це викликає зростаючий інтерес до проведення регіональних досліджень для кращого розуміння цих процесів [211]. Актуальність нашого дослідження обумовлена декількома факторами. По-перше, на сьогоднішній день відсутні дані щодо впливу поліморфізмів гена ESR1 на розвиток ГПЕ серед жінок Сумського регіону України. По-друге, відзначається висока поширеність ГПЕ в даному регіоні, а також великий ризик їх трансформації у злоякісні процеси. Таким чином, наше дослідження має важливий науково-практичний аспект і може сприяти вирішенню проблеми попередження та ранньої діагностики цих захворювань у місцевому населенні.

Слід зазначити, що зв'язок між RvuII поліморфізмом гена ESR1 та захворюваннями жіночих статевих органів залишається предметом дискусій. Хоча деякі дослідження показали асоціацію між цим поліморфізмом і певними гінекологічними захворюваннями [154, 160, 213-215], інші дослідження не змогли підтвердити цей зв'язок або показали протилежні результати [14, 163, 254-257]. Така суперечливість у результатах може бути зумовлена різноманітністю популяцій, методологічними особливостями досліджень та іншими факторами. Для отримання більш точних відповідей потрібні додаткові дослідження з урахуванням цих аспектів.

Ми дослідили розподіл та частоту генотипів поліморфізму RvuII гена ESR1 у пацієток з ГПЕ та жінок контрольної групи. Аналіз показав, що в обох групах розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга, що свідчить про те, що частоти генотипів не відрізнялися від очікуваних значень у

популяції, де відбувається випадкове схрещування ($P > 0,05$). Тобто у вибраній популяції не було зовнішніх факторів (таких як відбір, мутації або генетичний дрейф), які б суттєво впливали на частоти генотипів, і вибірка була надійною для генетичного аналізу. Розподіл генотипів T/T, T/C і C/C в обох групах є подібним. Зокрема, домінуючим генотипом є T/C, що присутній майже у половині випадків в обох групах. Генотипи T/T і C/C розподілені майже однаково між групами пацієток з ГПЕ та жінок без ГПЕ. Відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів між групами свідчить про те, що цей поліморфізм не впливає на ризик розвитку ГПЕ ($p = 0,922$ за критерієм χ^2 Пірсона). Частота алелів T і C в обох групах була однаковою і становила 0,56 та 0,44 відповідно, що свідчить про відсутність асоціації між даним поліморфізмом і наявністю ГПЕ ($p = 1$). Отже, вивчений поліморфізм не має впливу на розвиток ГПЕ у досліджуваній вибірці [211, 212].

У цьому дослідженні ми демонструємо, що найбільшу частку склали випадки із ЗФПЕ – 57,9%. Неатипова GE становила 30,5%, а залозисті ЗПЕ – 11,6%. Такий розподіл відображає частотність різних гістотипів ГПЕ в досліджуваній популяції. Використання χ^2 -критерію Пірсона для аналізу залежності гістологічного варіанту ГПЕ від генотипу показало, що значення $\chi^2 = 4,14$ та $p = 0,387$, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між генотипом за поліморфізмом RvuII гена ESR1 та гістологічним варіантом ГПЕ. Це означає, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не є фактором, що визначає гістологічний тип ГПЕ [211, 212].

Оскільки вік є важливим фактором ризику для розвитку захворювань репродуктивної системи, включаючи ГПЕ, було важливо дослідити чи впливає віковий чинник на розподіл алельних варіантів гена ESR1. У нашому дослідженні був проведений аналіз зв'язку алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII з віковими категоріями пацієток з ГПЕ. Результати показали, що розподіл алельних варіантів гена ESR1 за поліморфізмом RvuII не

залежить від вікової категорії пацієнок. Значення $\chi^2 = 2,98$ та $p = 0,560$ свідчать про те, що відмінності у розподілі алелей між віковими групами не є статистично значущими [211, 212].

У нашій роботі було вивчено особливості гінекологічного анамнезу пацієнок з ГПЕ, що мали різні генотипи за RvuII поліморфізмом гена ESR1. Результати статистичних аналізів показали, що немає статистично достовірного зв'язку між поліморфізмом RvuII гена ESR1 та такими важливими параметрами гінекологічного анамнезу як: вік початку менархе ($\chi^2 = 0,41$; $P = 0,816$), факт народження/не народження дитини ($\chi^2 = 0,43$; $P = 0,806$), наявність абортів ($\chi^2 = 1,72$; $P = 0,424$), викиднів ($\chi^2 = 4,16$; $P = 0,125$), наявність в анамнезі ГРС та/чи ДВ ($\chi^2 = 0,82$; $P = 0,665$), оперативних втручань з приводу гінекологічних захворювань ($\chi^2 = 3,18$; $P = 0,204$) [211, 212]. Ці дані вказують на те, що генотип пацієнок з ГПЕ за поліморфізмом RvuII гена ESR1 не впливає на ці аспекти їх гінекологічного анамнезу.

Актуальність вивчення поєднаних гіперпроліферативних процесів жіночих статевих органів обумовлена їх впливом на перебіг захворювань, репродуктивну функцію та ефективність лікування. У цьому контексті нами було проведено аналіз зв'язку між супутньою гінекологічною патологією (лейоміомою матки, ендометріозом) та генотипом пацієнок за RvuII поліморфізмом гена ESR1 у жінок з ГПЕ. Ми встановили відсутність статистично значущих відмінностей у розподілі пацієнок з різними алельними варіантами RvuII щодо наявності супутньої лейоміоми матки та генітального ендометріозу ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,084$ та $\chi^2 = 2,37$; $p = 0,305$ відповідно) [211, 212]. Це означає, що генотип за RvuII поліморфізмом гена ESR1 не є фактором, який визначає наявність цих супутніх патологій у жінок з ГПЕ.

Нами також встановлено, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не пов'язаний з наявністю спадкових злоякісних пухлин жіночих статевих органів ($\chi^2 = 0,28$; $p = 0,870$), а також він не впливає на розвиток ГПЕ залежно від віку настання

менархе до 15 років або після 15 років ($P > 0,05$). Цікаво, що вік настання менархе до 15 років був частіше відзначений у пацієток з ГПЕ порівняно з жінками контрольної групи (90,4% проти 61,2%). Це може свідчити про те, що ранній вік настання менархе є фактором ризику розвитку ГПЕ, незалежно від генотипу за поліморфізмом RvuII [211, 212].

У нашому дослідженні було проаналізовано асоціацію незалежних факторів ризику розвитку ГПЕ (а саме ожиріння, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету) із поліморфізмом RvuII гена ESR1. Результати статистичного аналізу показали відсутність значущої різниці у розподілі алельних варіантів гена ESR1 серед жінок за цими факторами ризику ($\chi^2 = 0,67$; $p = 0,716$, $\chi^2 = 0,67$; $p = 0,714$ та $\chi^2 = 0,46$; $p = 0,795$ відповідно) [211, 212]. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що ожиріння, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет не мають асоціації з поліморфізмом RvuII гена ESR1 у жінок з ГПЕ, і необхідні подальші дослідження для більш детального вивчення генетичних аспектів цих захворювань.

На сьогоднішній день відсутні дослідження щодо впливу поліморфізму RvuII на розвиток ГПЕ. Однак численні дослідження підтверджують роль поліморфізму RvuII гена ESR1 у фізіологічних і патологічних процесах у жінок. Було виявлено, що гомозиготи мінорних алелей C/C мають більший ризик настання ранньої менопаузи [160], непліддя [213, 214]. Поліморфізм RvuII може служити маркером для прогнозування частоти настання вагітності [215]. Поліморфні варіанти гена ESR1 за поліморфізмом RvuII впливають на когнітивні функції жінок у постменопаузі [154].

Дослідження показують, що поліморфізм RvuII гена ESR1 має значний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини [216]. Він відіграє важливу роль у патогенезі ранньої стадії остеоартритів у китайської популяції [217], [218] та остеопорозу [219]. Дослідження також показують, що цей поліморфізм пов'язаний зі зниженим резервом яєчників [220], сексуальними дисфункціями

[221], передчасним статевим дозріванням [222] та повторюваними спонтанними абортами [223]. Існує зв'язок між поліморфізмом RvuII гена ESR1 та рівнями С-реактивного білка, тестостерону, метаболічним синдромом при синдромі полікістозних яєчників [224]. Поліморфізм RvuII гена ESR1 виявлено у хворих на гіпоспадію [225].

Поліморфізм RvuII в гені ESR1 асоціюється з підвищеним ризиком цукрового діабету 2 типу [226-227], хронічного гепатиту В [228], системного червоного вівчака [171, 229], хвороби Альцгеймера [230], деменції [231], ішемічної хвороби серця [232], інфаркту міокарда [233].

Ramesh S. et al. у своєму дослідженні показали, що алель Т за RvuII поліморфізмом гена ESR1 може бути потенційним фармакогенетичним маркером для розробки стратегії індивідуального лікування для запобігання аневризмального субарахноїдального крововиливу у жінок у постменопаузі з низьким рівнем циркуляції естрадіолу [234].

Існує зв'язок між поліморфізмом RvuII гена ESR1 та доброякісною дисплазією молочних залоз, де гомозиготний стан С/С є достовірним індикатором підвищеної проліферативної активності та схильності до атипових змін. У дослідженні, проведеному I. Lukavenko et al., виявлено, що у пацієток північно-східного регіону України з доброякісною дисплазією молочних залоз існує зв'язок між поліморфізмом RvuII гена ESR1 і ступенем проліферації та рівнем експресії ER α у тканині молочної залози в осіб з генотипом С/С [235].

У Сумському регіоні України активно вивчаються специфічні генетичні маркери гострого коронарного синдрому [236, 237], ішемічного інсульту [238], [239], цукрового діабету [240], а також пухлинних захворювань сечостатевої системи [241], включаючи доброякісні утворення жіночої статеві системи [242].

Поліморфізм RvuII гена ESR1 є найбільш дослідженим одонуклеотидним поліморфізмом цього гена. Незважаючи на численні дослідження, висновки

щодо його ролі в ризику розвитку раку залишаються суперечливими [161, 163, 243]. Низкою досліджень доведено, що поліморфізм RvuII гена ESR1 пов'язаний із підвищеним ризиком раку молочної залози та зниженням експресії ER [244-246]. І навпаки, Al-Amri R. et al. у своєму ретроспективному дослідженні «випадок-контроль», що включало 137 зразків тканин з раком молочної залози, встановили що поліморфізм RvuII гена ESR1 не був пов'язаний зі схильністю до раку молочної залози [245].

Houtsma D. et al. встановили, що алель T поліморфізму rs2234693 у гені ESR1 асоціюється з покращенням загального виживання пацієнтів у постменопаузі з позитивним гормональним рецепторним статусом на ранніх стадіях раку молочної залози та може розглядатися як прогностичний маркер раннього раку молочної залози [247].

Низкою досліджень доведено, що поліморфізм RvuII гена ESR1 є фактором ризику розвитку раку передміхурової залози [156, 248, 249], раку легень [250]. Поліморфізм RvuII може бути фактором ризику раку ендометрію, особливо серед європеїдного населення [251-252], раку яєчників [105].

Разом з тим існують дослідження, які не виявили зв'язку поліморфізму RvuII з розвитком деяких захворювань. Так Wang J et al. у систематичному огляді та мета-аналізі показали, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не був пов'язаний із сприйнятливістю до ендометріозу [253]. Ke Y. et al. та Zhao G. et al. у своїх мета-аналізах показали, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії [163, 254]. Correa-Rodríguez M. et al. у своєму дослідженні показали, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не має значного впливу на генетичний ризик розвитку фенотипів ожиріння у популяції молодих дорослих європеїдів [243]. Інші дослідження також не виявили значущого зв'язку поліморфізму RvuII зі схильністю до мігрені [255], лейоміоми матки [14, 256], синдрому полікістозних яєчників [154], ендометріозу [257].

Обмежена кількість досліджень і невеликий розмір вибірки можуть не давати достатньої статистичної потужності для дослідження зв'язку між поліморфізмом RvuII гена ESR1 і ризиком ГПЕ. Знадобляться більш масштабні дослідження для оцінки ризику ГПЕ в різних етнічних групах і перевірки мета-аналізу. Результати дослідження підкреслюють необхідність подальших наукових робіт для глибшого розуміння генетичних чинників, що впливають на розвиток ГПЕ та супутніх гінекологічних захворювань.

Результати нашого дослідження свідчать про те, що поліморфізм RvuII гена ESR1 не має значного впливу на регулювання експресії ER α в епітеліальному та стромальному компонентах та ЦОГ-2 в тканини ендометрія при ГПЕ. Відсутність статистично достовірної різниці між групами з різними алельними варіантами поліморфізму вказує на те, що його вплив на ці показники є незначним або взагалі відсутнім у контексті ГПЕ ($p > 0,05$).

Однак, наявність певного взаємозв'язку між експресією ER α та ЦОГ-2 вказує на можливу синергічну участь цих маркерів у розвитку та ГПЕ. Це може свідчити про більш складний механізм регуляції, який включає інші генетичні або епігенетичні фактори, а також впливи навколишнього середовища.

Подальші дослідження повинні зосередитися на вивченні цих факторів та їх взаємодій з поліморфізмом RvuII гена ESR1, щоб отримати більш глибоке розуміння механізмів, що лежать в основі ГПЕ. Це підкреслює необхідність багатофакторного підходу до вивчення гіперпластичних процесів ендометрія, який включатиме не лише генетичні, але й епігенетичні аспекти. Також необхідно розглянути можливість дослідження інших генетичних маркерів, які можуть бути більш ефективними у прогнозуванні розвитку та прогресування ГПЕ.

Необхідно використовувати комплексний підхід у діагностиці, що включає гістологічні, імуногістохімічні та генетичні методи, для більш точного розуміння механізмів розвитку гіперпластичних станів.

ВИСНОВКИ

Результати дисертаційної роботи поглиблюють знання етіопатогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Вони можуть допомогти у подальшому розумінні молекулярних механізмів, що лежать в їх основі, і відіграють важливу роль у розробці нових підходів до діагностики та лікування цієї патології. Ці результати можуть слугувати основою для розробки стратегій ведення та профілактики гіперпластичних процесів ендометрія у гінекологічній практиці, а також підкреслюють необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування жінок з суміжними гінекологічними та екстрагенітальними захворюваннями.

Одержані результати та їх аналіз представлені у наступних висновках:

1. В період з 2011 по 2020 роки у Сумському регіоні відзначалося зростання загального рівня захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія. Найбільша кількість випадків гіперпластичних процесів ендометрія у Сумському регіоні протягом цього періоду була в 2016 році, найменша – у 2020 році. У старших вікових групах виявлене переважання локальних форм гіперпластичних процесів ендометрія з фіброзним компонентом.
2. Збільшується кількість безсимптомного перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Близько третини їх випадків мають рецидивуючий перебіг. Ще в третині випадків гіперпластичні процеси ендометрія поєднуються із супутніми гіперпроліферативними захворюваннями. Гіперпластичні процеси ендометрія супроводжуються підвищенням індексу маси тіла чи ожирінням (у 51% випадків). У третині випадків гіперпластичних процесів ендометрія було виявлено поєднану соматичну патологію.

3. Гіперпластичні процеси ендометрія характеризуються варіабельністю експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2. Рівні маніфестації цих білків не залежать від антропометричних показників пацієнток. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між експресією естрогенових рецепторів альфа в епітелії та стромі ендометрія ($r = 0,49$, $p < 0,01$), а також між експресією естрогенових рецепторів альфа та циклооксигеназою-2 в ендометріальному епітелії ($r = 0,55$, $p < 0,01$), що вказує на їх синергічну участь в ініціюванні та прогресуванні гіперпластичних процесів ендометрія та можливу участь у подальшій пухлинній трансформації.
4. У пацієнток Сумського регіону України з гіперпластичними процесами ендометрія та жінок без гіперпластичних процесів ендометрія відсутня різниця у розподілі генотипів T/T, T/C, C/C за RvuII поліморфізмом гена ESR1 (частота алелів T і C була 0,56 та 0,44 в обох групах, $p = 1$). Немає залежності між варіантом генотипу за вивченим поліморфізмом і гістологічним варіантом гіперпластичних процесів ендометрія ($\chi^2 = 4,14$; $p = 0,387$), антропометричними показниками ($p > 0,05$), віковими групами ($\chi^2 = 2,98$; $P = 0,560$), даними анамнезу, супутньою генітальною та екстрагенітальною патологіями у пацієнток ($p > 0,05$).
5. Немає залежності між варіантом генотипу за RvuII поліморфізмом гена ESR1 та ступенем експресії естрогенових рецепторів альфа в епітеліальному і стромальному компонентах та циклооксигеназою-2 ($p > 0,05$).
6. Імуногістохімічне дослідження експресії естрогенових репторів альфа та циклооксигенази-2 доцільно використовувати для діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Алельні варіанти поліморфізму RvuII гена ESR1 не відіграють вирішальної ролі в модуляції експресії естрогенових рецепторів альфа та не можуть бути використані як надійні

біомаркери для прогнозування або визначення терапевтичної стратегії при гіперпластичних процесах ендометрія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення ризику рецидивів та прогресування гіперпластичних процесів ендометрія рекомендовано імуногістохімічне дослідження рівнів експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2, особливо у жінок із факторами ризику та обтяженим спадковим сімейним анамнезом.
2. Результати імуногістохімічних досліджень експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2 використовувати як основу для розробки індивідуалізованих лікувальних стратегій, що дозволить вибрати найбільш ефективний підхід до лікування на основі біологічних маркерів пацієнок.
3. Для ефективного управління гіперпластичними процесами ендометрія та супутніми захворюваннями рекомендується їх диспансерне спостереження, розробка індивідуальних, інтегрованих лікувальних планів, регулярні обстеження, залучення спеціалістів різних профілів, профілактика та освітні програми для підвищення обізнаності жінок про ризику та лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ruan LY, Lai ZZ, Shi JW, et al. Excess Heme Promotes the Migration and Infiltration of Macrophages in Endometrial Hyperplasia Complicated with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomolecules*. 2022;12(6). doi:10.3390/BIOM12060849
2. Tian Y, Liu Y, Wang G, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(9):101780. doi:10.1016/J.JOGOH.2020.101780
3. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(9):1086-1099. doi:10.1111/AOGS.13587
4. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(2):407. doi:10.1007/S00404-021-06380-5
5. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol (Madr)*. 2019;58(3):342-352. doi:10.1080/0284186X.2018.1540886
6. Patrizi L, Ticconi C, Borelli B, et al. Clinical significance of endometrial abnormalities: an observational study on 1020 women undergoing hysteroscopic surgery. *BMC Womens Health*. 2022;22(1). doi:10.1186/S12905-022-01682-5
7. Giannella L, Carpini GD, Sopracordevole F, et al. Atypical Endometrial Hyperplasia and Unexpected Cancers at Final Histology: A Study on Endometrial Sampling Methods and Risk Factors. *Diagnostics*. 2020;10(7):474. doi:10.3390/DIAGNOSTICS10070474
8. Lax SF. Precursor lesions of endometrial carcinoma. *Pathologe*. 2019;40(1):13-20. doi:10.1007/S00292-019-0568-5/FIGURES/11

9. Liu Y, Yu X, Huang J, et al. Additional dydrogesterone for the treatment of chronic endometritis treated with antibiotic in premenopausal women with endometrial polyps: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1). doi:10.1186/S12905-022-02033-0
10. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci*. 2021;64(1):114-121. doi:10.5468/OGS.20242
11. Adomaitienė L, Nadišauskienė R, Nickkho-Amiry M, et al. Proliferation in postmenopausal endometrial polyps—A potential for malignant transformation. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(9). doi:10.3390/medicina55090543
12. Laas E, Ballester M, Cortez A, et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):282-285. doi:10.3109/09513590.2014.989981
13. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls*. Published online July 19, 2022. Accessed August 14, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693>
14. Toprak M, Ates O, Ozsoy AZ, et al. Analysis of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms in leiomyoma. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(3). doi:10.1002/JCLA.22704
15. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 2815*. 2020;21(8):2815. doi:10.3390/IJMS21082815
16. Mayayo-Peralta I, Prekovic S, Zwart W. Estrogen Receptor on the move: Cistromic plasticity and its implications in breast cancer. *Mol Aspects Med*. 2021;78:100939. doi:10.1016/J.MAM.2020.100939
17. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the response to conservative treatment of

endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(8):976-987. doi:10.1111/AOGS.13586

18. Chiappini F, Bastón JI, Vaccarezza A, et al. Enhanced cyclooxygenase-2 expression levels and metalloproteinase 2 and 9 activation by Hexachlorobenzene in human endometrial stromal cells. *Biochem Pharmacol.* 2016;109:91-104. doi:10.1016/J.BCP.2016.03.024

19. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):5683-5699. doi:10.1002/JCP.27411

20. Ding J, Xu H, Yin X, et al. Estrogen receptor α gene PvuII polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis of 21 studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2014;15(3):243-255. doi:10.1631/JZUS.B1300220

21. Bojar I, Raczkiewicz D, Gujski M, et al. Oestrogen receptor α gene polymorphisms, insomnia, and cognitive functions in perimenopausal and postmenopausal women in non-manual employment. *Arch Med Sci.* 2020;18(5):1318-1328. doi:10.5114/AOMS.2020.94977

22. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers.* 2009;26(4):149-154. doi:10.3233/DMA-2009-0625

23. Zhang ZL, Zhang CZ, Li Y, Zhao ZH, Yang SE. Association between ER α gene Pvu II polymorphism and breast cancer susceptibility: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97(17). doi:10.1097/MD.00000000000010317

24. Singh S, Pavuluri S, Jyothi Lakshmi B, et al. Molecular characterization of Wdr13 knockout female mice uteri: a model for human endometrial hyperplasia. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/S41598-020-70773-W

25. Wang L, Quan S, Bai E, Yang X. Analysis of clinical data of different endometrial pathological types in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Front Oncol.* 2024;14:1370681. doi:10.3389/FONC.2024.1370681

26. van Weelden WJ, Reijnen C, Pijnenborg JMA. Predictive value of estrogen and progesterone receptors in endometrial hyperplasia and cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(1):139-139. doi:10.1111/AOGS.13720
27. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232. doi:10.1093/HUMUPD/DMW042
28. Fang Y, Wei Y, Liu X, et al. A self-supervised classification model for endometrial diseases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(20):17855. doi:10.1007/S00432-023-05467-7
29. Takahashi Y, Sone K, Noda K, et al. Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy. *PLoS One.* 2021;16(3). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0248526
30. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, et al. A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(1):169. doi:10.1016/J.YGYNO.2019.09.014
31. Yilmaz E, Gul M, Melekoglu R, et al. Neural precursor cell-expressed developmentally down-regulated 4-like: a new biomarker in the pathophysiology of endometrial cancer. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3709. doi:10.1177/0300060518777944
32. Trojano G, Damiani GR, Casavola VC, et al. The Role of Hysteroscopy in Evaluating Postmenopausal Asymptomatic Women with Thickened Endometrium. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018;7(1):6. doi:10.4103/GMIT.GMIT_10_17
33. Vahrenkamp JM, Yang CH, Rodriguez AC, et al. Clinical and Genomic Crosstalk between Glucocorticoid Receptor and Estrogen Receptor α In Endometrial Cancer. *Cell Rep.* 2018;22(11):2995. doi:10.1016/J.CELREP.2018.02.076
34. Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, et al. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1811. doi:10.1136/IJGC-2020-001309

35. Hu Z, Wu Z, Liu W, et al. Proteogenomic insights into early-onset endometrioid endometrial carcinoma: predictors for fertility-sparing therapy response. *Nat Genet.* 2024;56(4):637-651. doi:10.1038/S41588-024-01703-Z
36. You D, Lin L, Wang Q, et al. Clinical significance of BCL11A expression in ER-negative and PR-negative endometrial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(6):3068. Accessed June 4, 2024. /pmc/articles/PMC6958092
37. Guha P, Sen K, Chowdhury P, Mukherjee D. Estrogen receptors as potential therapeutic target in endometrial cancer. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2023;43(1):19-26. doi:10.1080/10799893.2023.2187643
38. Moatamed NA, Vahdatshariatpanahi S, Gjertson DW, et al. Androgen receptor and its correlation with estrogen and progesterone receptors, aimed for identification of cases for future anti-androgen therapy in endometrial cancers. *PLoS One.* 2023;18(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0291361
39. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(15)00130-0
40. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0232231
41. Kuhn TM, Dhanani S, Ahmad S. An Overview of Endometrial Cancer with Novel Therapeutic Strategies. *Current Oncology.* 2023;30(9):7904. doi:10.3390/CURRONCOL30090574
42. Malainou CP, Stachika N, Damianou AK, et al. Estrogen-Receptor-Low-Positive Breast Cancer: Pathological and Clinical Perspectives. *Current Oncology.* 2023;30(11):9734. doi:10.3390/CURRONCOL30110706
43. Teresiński L, Sipak O, Rył A, et al. Assessment of morphological changes and steroid receptors in the uteri of postmenopausal women. *Histol Histopathol.* 2019;34(6):631-644. doi:10.14670/HH-18-063

44. Kossai M, Penault-Llorca F. Role of Hormones in Common Benign Uterine Lesions: Endometrial Polyps, Leiomyomas, and Adenomyosis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:37-58. doi:10.1007/978-3-030-38474-6_3
45. Peres GF, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN, et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3949. doi:10.2147/OTT.S160014
46. Sletten ET, Arnes M, Vereide AB, Ørbo A. Intrauterine Progestin Therapy as a New Approach to Premalignant Endometrial Polyps: A Prospective Observational Study. *Anticancer Res.* 2019;39(9):4897-4903. doi:10.21873/ANTICANRES.13676
47. Soljačić Vraneš H, Djaković I, Vrljičak M, et al. Histopathologic findings in women undergoing hysteroscopic resection of endometrial polyps and uterine myomas. *Acta Clin Croat.* 2019;58(4):627. doi:10.20471/ACC.2019.58.04.09
48. Garuti G, Luerti M, Leone F, et al. Prevalence and predictors of atypical histology in endometrial polyps removed by hysteroscopy: A secondary analysis from the SICMIG hysteroscopy trial. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(2):127. Accessed June 2, 2024. /pmc/articles/PMC6897516
49. Vani DrBS, Vani DrR, P. DrJB. Histopathological evaluation of endometrial biopsies and curetting's in abnormal uterine bleeding. *Tropical Journal of Pathology and Microbiology.* 2019;5(4):190-197. doi:10.17511/JOPM.2019.I04.02
50. Tsyndrenko N, Romaniuk A, Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med J.* 2021; 9(4), 342-351. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):342-351](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):342-351)
51. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(5):492-498.

doi:10.1177/10668969211065110/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_10668969211065110-FIG5.JPEG

52. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, Kucukkendirici H. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases. *Eurasian J Med.* 2017;49(1):44. doi:10.5152/EURASIANJMED.2017.16269

53. Qi Y, Tan M, Zheng M, et al. Estrogen/estrogen receptor promotes the proliferation of endometrial carcinoma cells by enhancing hMOF expression. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(3):241. doi:10.1093/JJCO/HYZ174

54. Dhakhwa R, Bhattarai R, Shah J, Shakya A, Pradhan S. Benign Histopathologic Findings of Endometrium among Perimenopausal Women presenting with Abnormal Uterine Bleeding: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(243):1141. doi:10.31729/JNMA.7146

55. Williams K, Ko E. Endometrial hyperplasia. In: *Handbook of Gynecology.* Vol 2. Springer International Publishing; 2017:877-891. doi:10.1007/978-3-319-17798-4_3

56. Zhao F, Dong D, Du H, et al. Diagnosis of endometrium hyperplasia and screening of endometrial intraepithelial neoplasia in histopathological images using a global-to-local multi-scale convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;221:106906. doi:10.1016/J.CMPB.2022.106906

57. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, et al. Congruence Between 1994 WHO Classification of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Intraepithelial Neoplasia System. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(1):40-48. doi:10.1093/AJCP/AQZ132

58. Ren H, Zhang Y, Duan H. Recent advances in the management of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia. *Climacteric.* 2023;26(5):411-418. doi:10.1080/13697137.2023.2226316

59. Sabre A, Serventi L, Nuritdinova D, Schiattarella A, Sisti G. Abnormal uterine bleeding types according to the PALM-COEIN FIGO classification in a

medically underserved American community. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021;22(2):91. doi:10.4274/JTGGA.GALENOS.2021.2020.0228

60. Vijayakumar S. Endometrial Patterns Among Rural Women Undergoing Gynecological Procedures in a Tertiary Care Hospital. *Cureus.* 2023;15(3). doi:10.7759/CUREUS.35893

61. Meena J, Manchanda R, Kulkarni S, Bhargava N, Mahawar P. Story of a Giant Endometrial Polyp in Asymptomatic Postmenopausal Female. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(3):QD06. doi:10.7860/JCDR/2017/24801.9482

62. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:121-124. doi:10.1016/J.EJOGRB.2014.10.021

63. Bullerdiel J, Helmke BM, Laban M. Endometrial polyps—neoplastic lesions or not? Is it time to close the files? *Modern Pathology.* 2022;35(12):2029. doi:10.1038/S41379-022-01162-Z

64. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, Dharmarajah K, Widschwendter M, Jurkovic D. The natural history of endometrial polyps. *Human Reproduction.* 2017;32(2):340-345. doi:10.1093/HUMREP/DEW307

65. Lőrincz J, Molnár S, Jakab A, Herman T, Jashanjeet S, Török P. The effect of localization and histological verification of endometrial polyps on infertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):217. doi:10.1007/S00404-019-05155-3

66. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med.* 2019;7. doi:10.1177/2050312119848247

67. Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, Guo ZZ, Ma JL, Yan L. Higher Prevalence of Endometrial Polyps in Infertile Patients with Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(6):558-563. doi:10.1159/000487946

68. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, et al. Endometrial polyps. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2022;63(2):323. doi:10.47162/RJME.63.2.04
69. Tempest N, Hill CJ, Maclean A, et al. Novel microarchitecture of human endometrial glands: implications in endometrial regeneration and pathologies. *Hum Reprod Update*. 2022;28(2):153. doi:10.1093/HUMUPD/DMAB039
70. Guo L, Gu F, Tan J, Luo L, Gao J, Zhou C. Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(1):389-396. doi:10.1111/JOG.14541
71. Hui P. Endometrial Polyp in Postmenopausal Women: An Epicenter for the Development of Endometrial Serous Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(4):413-417. doi:10.5858/ARPA.2021-0557-RA
72. Karakas LA, Atilgan AO, Akilli H, Kuscu UE, Haberal A, Ayhan A. Nulliparity and postmenopausal status are independent factors of malignancy potential of endometrial intraepithelial neoplasia in polyps. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;152(3):433-438. doi:10.1002/IJGO.13448
73. Wong CLH, So PL. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(3):433-441. doi:10.1002/IJGO.13656
74. Lu L, Luo J, Deng J, Huang C, Li C. Polycystic ovary syndrome is associated with a higher risk of premalignant and malignant endometrial polyps in premenopausal women: a retrospective study in a tertiary teaching hospital. *BMC Womens Health*. 2023;23(1). doi:10.1186/S12905-023-02269-4
75. Xu J, Rao X, Lu W, Xie X, Wang X, Li X. Noninvasive Predictor for Premalignant and Cancerous Lesions in Endometrial Polyps Diagnosed by Ultrasound. *Front Oncol*. 2022;11:1. doi:10.3389/FONC.2021.812033/FULL

76. Lim JWJ, Simpson A, Shirreff L. Endometrial polyps. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2024;196(8):E265. doi:10.1503/CMAJ.230716
77. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, et al. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2021;57(1):164-172. doi:10.1002/UOG.22109
78. Ashi Vijayaraghavan Sr, Jadhav C, Pradeep B, Bindu H, Kumaran S. A Histopathological Study of Endometrial Biopsy Samples in Abnormal Uterine Bleeding. *Cureus*. 2022;14(11). doi:10.7759/CUREUS.31264
79. Moradan S, Ghorbani R, Lotfi A. Agreement of histopathological findings of uterine curettage and hysterectomy specimens in women with abnormal uterine bleeding. *Saudi Med J*. 2017;38(5):497. doi:10.15537/SMJ.2017.5.19368
80. Kumari A, Pankaj S, Choudhary V, et al. Ultrasonic and Histopathological Evaluation to Exclude Premalignant and Malignant Lesions in Perimenopausal and Postmenopausal Women Presenting as Abnormal Uterine Bleeding. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(Suppl 2):171. doi:10.1007/S13224-018-1166-9
81. Bougie O, Randle E, Thurston J, Magee B, Warshafsky C, Rittenberg D. Guideline No. 447: Diagnosis and Management of Endometrial Polyps. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* . 2024;46(3). doi:10.1016/J.JOGC.2024.102402
82. Xue H, Shen WJ, Zhang Y. Pathological pattern of endometrial abnormalities in postmenopausal women with bleeding or thickened endometrium. *World J Clin Cases*. 2022;10(7):2159. doi:10.12998/WJCC.V10.I7.2159
83. Husain S, Al Hammad RS, Alduhaysh AK, AlBatly MM, Alrikabi A. Pathological spectrum of endometrial biopsies in Saudi women with abnormal uterine bleeding: A retrospective study of 13-years. *Saudi Med J*. 2021;42(3):270. doi:10.15537/SMJ.2021.42.3.20200814

84. Boychuk AV, Vereshchahina TV, Nikitina IM. Estimation of relative risk of development and informativeness of diagnostic methods of hyperproliferative processes of endometrium. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):2004-2009. doi:10.36740/WLek202009220
85. Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2019;237:48-56. doi:10.1016/j.ejogrb.2019.04.009
86. Li Z, Li L, Tagliafico AS. Risk of malignancies among asymptomatic postmenopausal women with thickened endometrium: A cohort study. *Medicine.* 2019;98(6). doi:10.1097/MD.00000000000014464
87. Ghoubara A, Price MJ, Fahmy MSED, Ait-Allah AS, Ewies A. Prevalence of hyperplasia and cancer in endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health.* 2019;25(2):86-94. doi:10.1177/2053369119833583/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2053369119833583-FIG4.JPEG
88. Molnár S, Farkas Z, Jakab A, Lampé R, Török P. Effectiveness of different methods for polypectomy in the menopause: a retrospective study. *Climacteric.* 2020;23(4):325-329. doi:10.1080/13697137.2020.1732915
89. Gastiazoro MP, Guerrero-Schimpf M, Durando M, et al. Induction of uterine hyperplasia after cafeteria diet exposure. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:112-120. doi:10.1016/J.MCE.2018.06.007
90. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):QC01. doi:10.7860/JCDR/2016/18173.7983

91. Shang M, Zhang W. Predictive factors of endometrial lesions in patients with abnormal uterine bleeding. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2023;288:67-72. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.07.002
92. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Kayhan Tetik B, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(2):176-183. doi:10.1080/01443615.2018.1469606
93. Khan R, Sherwani RK, Rana S, Hakim S, Jairajpuri ZS. Clinico-Pathological Patterns in Women with Dysfunctional Uterine Bleeding. *Iran J Pathol*. 2016;11(1):20. Accessed April 15, 2024. /pmc/articles/PMC4749191
94. Begum J, Samal R. A Clinicopathological Evaluation of Postmenopausal Bleeding and Its Correlation with Risk Factors for Developing Endometrial Hyperplasia and Cancer: A Hospital-Based Prospective Study. *J Midlife Health*. 2019;10(4):179. doi:10.4103/JMH.JMH_136_18
95. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1-689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175
96. Bel S, Billard C, Godet J, et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:138-142. doi:10.1016/J.EJOGRB.2017.07.013
97. McGowan MA, Davies JM, Addley S, Honeyman LJ, Kolhe SN, Phillips AJ. Does the presence of single compared to multiple endometrial polyps alter the risk of cancer in post-menopausal women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;279:118-121. doi:10.1016/J.EJOGRB.2022.10.018
98. Namazov A, Gemer O, Ben-Arie A, et al. Endometrial Polyp Size and the Risk of Malignancy in Asymptomatic Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(7):912-915. doi:10.1016/J.JOGC.2018.07.019
99. Öztürk Ç, Çay T, Tetikkurt S, Kasımogulları EV, Karacan T. Case report of atypical endometrial stromal cells in an endometrial polyp and osteoclastic like

giant cells in leiomyoma in the same patient: Is it a coincidence or is it a result of Tamoxifen treatment? *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019;90(4):572. doi:10.23750/ABM.V90I4.7746

100. Jeon SJ, Lee J Il, Lee M, et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(1):26-31. doi:10.5468/OGS.2017.60.1.26

101. Hermansyah D, Anas M Al, Yaznil MR, Lubis AT, Alianto R. Tamoxifen-associated Endometrial Cancer after Treatment in Young Premenopausal Women with Breast Cancer: A Case Report. *Acta Informatica Medica*. 2024;32(1):85. doi:10.5455/AIM.2024.32.85-87

102. Oliva MM, Gambioli R, Forte G, Porcaro G, Aragona C, Unfer V. Unopposed estrogens: current and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(8):2975-2989. doi:10.26355/EURREV_202204_28629

103. Hewitt SC, Wu SP, Wang T, et al. The Estrogen Receptor α Cistrome in Human Endometrium and Epithelial Organoids. *Endocrinology*. 2022;163(9). doi:10.1210/ENDOCR/BQAC116

104. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;191:105375. doi:10.1016/J.JSBMB.2019.105375

105. Pemmaraju S, Amidyala L, Vottery R, Nallari P, Akka J, Ananthapur V. Association of ER- α gene PvuII polymorphism with ovarian cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2018;14:13-16. doi:10.1016/J.CTARC.2017.11.001

106. Li J, Yu J, Zou H, Zhang J, Ren L. Estrogen receptor-mediated health benefits of phytochemicals: a review. *Food Funct*. 2023;14(24):10681-10699. doi:10.1039/D3FO04702D

107. Piperigkou Z, Karamanos NK. Estrogen receptor-mediated targeting of the extracellular matrix network in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;62:116-124. doi:10.1016/J.SEMCANCER.2019.07.006

108. Berkel C, Cacan E. Estrogen- and estrogen receptor (ER)-mediated cisplatin chemoresistance in cancer. *Life Sci.* 2021;286:120029. doi:10.1016/J.LFS.2021.120029
109. Hwang NM, Stabile LP. Estrogen Receptor β in Cancer: To β (e) or not to β (e)? *Endocrinology.* 2021;162(11):1-12. doi:10.1210/ENDOCR/BQAB162
110. Xiao Z, Liu H. The estrogen receptor and metabolism. *Women's Health.* 2024;20. doi:10.1177/17455057241227362
111. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135. doi:10.1016/BS.APCSB.2019.01.001
112. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/FENDO.2022.839005
113. Tang ZR, Zhang R, Lian ZX, Deng SL, Yu K. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. *Cells.* 2019;8(10). doi:10.3390/CELLS8101123
114. Gross KS, Mermelstein PG. Estrogen receptor signaling through metabotropic glutamate receptors. *Vitam Horm.* 2020;114:211-232. doi:10.1016/BS.VH.2020.06.003
115. Maioli S, Leander K, Nilsson P, Nalvarte I. Estrogen receptors and the aging brain. *Essays Biochem.* 2021;65(6):913. doi:10.1042/EBC20200162
116. Hu G, Zhang J, Zhou X, Liu J, Wang Q, Zhang B. Roles of estrogen receptor α and β in the regulation of proliferation in endometrial carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020;216(10):153149. doi:10.1016/J.PRP.2020.153149
117. Al-Lamee H, Ellison A, Drury J, et al. Altered endometrial oestrogen-responsiveness and recurrent reproductive failure. *Reproduction & Fertility.* 2022;3(1):30. doi:10.1530/RAF-21-0093
118. Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.827724

119. Saito K, Cui H. Estrogen Receptor Alpha Splice Variants, Post-Translational Modifications, and Their Physiological Functions. *Cells*. 2023;12(6). doi:10.3390/CELLS12060895
120. Pakdel F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9). doi:10.3390/IJMS19092591
121. Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem*. 2021;65(6):867. doi:10.1042/EBC20200167
122. Aryan L, Younessi D, Zargari M, et al. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):1-26. doi:10.3390/IJMS21124314
123. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *Journal of Endocrinology*. 2020;246(3):R75-R93. doi:10.1530/JOE-20-0106
124. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):473. doi:10.1093/HUMUPD/DMZ005
125. Jiang R, Yang Y, Huang Q, et al. Immunohistochemical expression of estrogen receptor α , Bcl-2 and NF- κ B P65 in the polyps of patients with and without endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(9):1819-1826. doi:10.1111/JOG.14370
126. Yan C, Xing C, Wei T, et al. Impact of Estrogen and Progesterone Receptor Expression on the Incidence of Endometrial Polyps. *Biomark Med*. 2023;17(21):881-887. doi:10.2217/BMM-2023-0411
127. Li M, Li M, Wei Y, Xu H. Prognostic and Clinical Significance of Cyclooxygenase-2 Overexpression in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:1202. doi:10.3389/FONC.2020.01202/FULL
128. Ferrandina G, Legge F, Ranelletti FO, et al. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial carcinoma. *Cancer*. 2002;95(4):801-807. doi:10.1002/CNCR.10736

129. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, et al. COX2 Effects on endometrial carcinomas progression. *Pathol Res Pract.* 2022;238:154082. doi:10.1016/J.PRP.2022.154082
130. Moon H, White AC, Borowsky AD. New insights into the functions of Cox-2 in skin and esophageal malignancies. *Exp Mol Med.* 2020;52(4):538. doi:10.1038/S12276-020-0412-2
131. Yang H, Xuefeng Y, Shandong W, Jianhua X. COX-2 in liver fibrosis. *Clinica Chimica Acta.* 2020;506:196-203. doi:10.1016/J.CCA.2020.03.024
132. Kasap E, Karaarslan S, Gur EB, Genc M, Sahin N, Güclü S. Investigation of the Roles of Cyclooxygenase-2 and Galectin-3 Expression in the Pathogenesis of Premenopausal Endometrial Polyps. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(3):225-230. doi:10.4132/JPTM.2016.03.08
133. Laborde K, Lu R, Ruan KH. Latest progress in the development of cyclooxygenase-2 pathway inhibitors targeting microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Future Med Chem.* 2022;14(6):385. doi:10.4155/FMC-2021-0317
134. Zhuang X, Xu P, Ou Y, et al. Decreased cyclooxygenase-2 associated with impaired megakaryopoiesis and thrombopoiesis in primary immune thrombocytopenia. *J Transl Med.* 2023;21(1):540. doi:10.1186/S12967-023-04389-9
135. Faloppa CC, Baiocchi G, Cunha IW, et al. NF-κB and COX-2 Expression in Nonmalignant Endometrial Lesions and Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):196-203. doi:10.1309/AJCPV7U7PGHOWEQG
136. Zhang Y, Tighe S, Zhu YT. COX-2 Signaling in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1277:87-104. doi:10.1007/978-3-030-50224-9_6
137. Rizzo MT. Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clinica Chimica Acta.* 2011;412(9-10):671-687. doi:10.1016/J.CCA.2010.12.026
138. Al-Maghrabi J, Khabaz MN. Cyclooxygenase-2 immunohistochemical expression is associated with worse prognosis in breast cancer: Retrospective study

and literature review. *Saudi Med J.* 2022;43(7):687.
doi:10.15537/SMJ.2022.43.7.20220052

139. Sunita B, Sen A, Suhag V. To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1366-1372. doi:10.4103/0973-1482.202890

140. Ye Y, Wang X, Jeschke U, von Schönfeldt V. COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(6):1365. doi:10.1007/S00404-020-05559-6

141. Gurram B, Zhang S, Li M, et al. Celecoxib Conjugated Fluorescent Probe for Identification and Discrimination of Cyclooxygenase-2 Enzyme in Cancer Cells. *Anal Chem.* 2018;90(8):5187-5193. doi:10.1021/ACS.ANALCHEM.7B05337

142. Guan PP, Wang P. Integrated communications between cyclooxygenase-2 and Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2019;33(1):13-33. doi:10.1096/FJ.201800355RRRR

143. Frejborg E, Salo T, Salem A. Role of Cyclooxygenase-2 in Head and Neck Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):1-17. doi:10.3390/IJMS21239246

144. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci.* 2019;15(13):2783. doi:10.7150/IJBS.35128

145. Zhang D, Chang X, Bai J, Chen ZJ, Li WP, Zhang C. The Study of Cyclooxygenase 2 in Human Decidua of Preeclampsia. *Biol Reprod.* 2016;95(3). doi:10.1095/BIOLREPROD.115.138263

146. Pereira AKC, Garcia MT, Pinheiro W, Ejzenberg D, Soares JM, Baracat EC. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? <https://doi.org/10.3109/136971372014966240>. 2014;18(4):498-502. doi:10.3109/13697137.2014.966240

147. Antunes AJ, Andrade LALA, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and

apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2012;34(5):264-272. Accessed January 29, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301386>

148. Boruban MC, Altundag K, Kilic GS, Blankstein J. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: Insight into the biology and possible medical preventive measures. *European Journal of Cancer Prevention.* 2008;17(2):133-138. doi:10.1097/CEJ.0B013E32811080CE

149. Kalkan HE, Akman L, Serin G, Terek MC, Zekioglu O, Ozsaran AA. The usefulness of p16 and COX-2 expression on the prediction of progression to endometrial cancer. *Histol Histopathol.* 2024;39(5):565-571. doi:10.14670/HH-18-650

150. Kuźmycz O, Stączek P. Prospects of NSAIDs administration as double-edged agents against endometrial cancer and pathological species of the uterine microbiome. *Cancer Biol Ther.* 2020;21(6):486. doi:10.1080/15384047.2020.1736483

151. Nanda N, Dhawan DK. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Frontiers in Bioscience - Landmark.* 2021;26(4):706-716. doi:10.2741/4914/PDF

152. Sumi MP, Guru SA, Mir R, et al. Clinical Importance of Estrogen Receptor 1 (ESR1) Gene Polymorphisms and Their Expression Patterns in Coronary Artery Disease Patients: A Study from India. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2019;34(2):133. doi:10.1007/S12291-019-00827-Y

153. Pinkas J, Bojar I, Gujski M, Sarecka-Hujar B, Owoc A, Raczkiwicz D. Effect of interactions between APOE and ESR1 polymorphisms on cognitive functions in postmenopausal women. *Arch Med Sci.* 2021;17(1):31. doi:10.5114/AOMS.2018.72972

154. Mir R, Tayeb FJ, Barnawi J, et al. Biochemical Characterization and Molecular Determination of Estrogen Receptor- α (ESR1 PvuII-rs2234693 T>C) and

MiRNA-146a (rs2910164 C>G) Polymorphic Gene Variations and Their Association with the Risk of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5). doi:10.3390/IJERPH19053114

155. Ren H, Liu H, Huang L, Xie W, Lin D, Luo D. Association of ESR1 and ESR2 Polymorphisms with Osteoporosis: A Meta-Analysis from 36 Studies. *Journal of Clinical Densitometry*. 2022;25(4):699-711. doi:10.1016/J.JOCD.2022.08.007

156. Zhao Y, Zheng X, Zhang L, et al. Association of estrogen receptor α PvuII and XbaI polymorphisms with prostate cancer susceptibility and risk stratification: a meta-analysis from case-control studies. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3203-3210. doi:10.2147/OTT.S132419

157. Sobhan MR, Mahdinezhad-Yazdi M, Dastgheib SA, Jafari M, Rae-Ezzabadi A, Neamatzadeh H. Association of ESR α XbaI A>G, ESR α PvuII T>C and ESR β AlwNI T>C Polymorphisms with the Risk of Developing Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review and Genetic Meta-analysis. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(1):8. doi:10.1016/J.RBOE.2018.03.001

158. Bai XH, Su J, Mu YY, et al. Association between the ESR1 and ESR2 polymorphisms and osteoporosis risk: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(41):E35461. doi:10.1097/MD.00000000000035461

159. Marla S, Mortlock S, Houshdaran S, et al. Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2021;27(1). doi:10.1093/MOLEHR/GAAA082

160. Ciebiera M, Wrzosek M, Wojtyła C, et al. Oestrogen receptor alpha PvuII polymorphism and uterine fibroid incidence in Caucasian women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):149. doi:10.5114/PM.2018.81735

161. Liu X, Huang J, Lin H, Xiong L, Ma Y, Lao H. ESR1 PvuII (rs2234693 T>C) polymorphism and cancer susceptibility: Evidence from 80 studies. *J Cancer*. 2018;9(16):2963. doi:10.7150/JCA.25638

162. Gomes-Rochette NF, Souza LS, Tommasi BO, et al. Association of PvuII and XbaI polymorphisms on estrogen receptor alpha (ESR1) gene to changes into serum lipid profile of post-menopausal women: Effects of aging, body mass index and breast cancer incidence. *PLoS One*. 2017;12(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0169266
163. Zhao G, Cai Y, Liu J, Meng T. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2). doi:10.1042/BSR20181548
164. Pinkas J, Gujski M, Wierzbińska-Stępnia A, Owoc A, Bojar I. The polymorphism of estrogen receptor α is important for metabolic consequences associated with menopause. *Endokrynol Pol*. 2016;67(6):608-614. doi:10.5603/EP.A2016.0058
165. Li T, Zhao J, Yang J, et al. A Meta-Analysis of the Association between ESR1 Genetic Variants and the Risk of Breast Cancer. *PLoS One*. 2016;11(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0153314
166. Krakowiak J, Raczkiwicz D, Humeniuk E, Wdowiak A, Wróbel A, Bojar I. Metabolic Syndrome, BMI, and Polymorphism of Estrogen Receptor- α in Peri- and Post-Menopausal Polish Women. *Metabolites*. 2022;12(8). doi:10.3390/METABO12080673
167. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019;20(15). doi:10.3390/IJMS20153822
168. Zhang W, Yu YY. Polymorphisms of short tandem repeat of genes and breast cancer susceptibility. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(5):529-534. doi:10.1016/J.EJSO.2006.11.027
169. Massart F, Becherini L, Gennari L, Facchini V, Genazzani AR, Brandi ML. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms in Italian

women with surgical uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2001;75(3):567-570. doi:10.1016/S0015-0282(00)01760-X

170. Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril*. 1999;72(1):164-166. doi:10.1016/S0015-0282(99)00198-3

171. Xie QM, Hu HQ, Li SS, et al. Association of oestrogen receptor alpha gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: An updated meta-analysis. *Microb Pathog*. 2019;127:352-358. doi:10.1016/J.MICPATH.2018.12.029

172. Iwamoto I, Fujino T, Douchi T, Nagata Y. Association of estrogen receptor α and β 3-adrenergic receptor polymorphisms with endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(3):506-511. doi:10.1016/S0029-7844(03)00578-7

173. Asgari R. Role of ESR1 PvuII T/C variant in female reproductive process: A review. *Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation*. 2021;1(1):22-27. doi:10.22034/CAJMPSI.2021.01.04

174. Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum I, Frisén L, Lagerstedt K, Nordenskjöld A. Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(1):5-10. doi:10.1007/BF03349170

175. Herrington DM, Howard TD, Bridget Brosnihan K, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1879-1882. doi:10.1161/01.CIR.0000016173.98826.88

176. Royo JL. Hardy Weinberg Equilibrium Disturbances in Case-Control Studies Lead to Non-Conclusive Results. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2021;22(4):572. doi:10.22074/CELLJ.2021.7195

177. Graffelman J, Weir BS. The transitivity of the Hardy–Weinberg law. *Forensic Sci Int Genet*. 2022;58:102680. doi:10.1016/J.FSIGEN.2022.102680

178. Goncharenko VM, Beniuk VA, Kalenska O V., Demchenko OM, Spivak MY, Bubnov R V. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalized therapeutic strategy in women of fertile age. *EPMA J.* 2013;4(1):24. doi:10.1186/1878-5085-4-24
179. Socolov D, Socolov R, Lupascu IA, et al. Immunohistochemistry in endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016;120(2):355-362. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27483717/>
180. Nakaz MOZ Ukrainy vid 05.05.2021 № 869 "Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hiperplaziia endometriia».
181. Tsyndrenko N, Kravtsova J, Brusovtsov D, Nikolaenko J, Romanyuk A. Epidemiological characteristics of hyperplastic endometrial processes in Sumy region. *Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical Conference, Sumy, October 26-28, 2021.* – Sumy: Sumy State University. 2021: 29
182. Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, et al. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine.* 2023;102(33):E34864. doi:10.1097/MD.00000000000034864
183. Tsyndrenko NL, Lyndin MS, Hyriavenko NI, Sikora KO, Tsepochko DH, Romaniuk AM. Immunohistochemical characteristics of endometrial tissues in hyperplastic processes. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023;1(2):415. doi:10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423
184. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):QC01. doi:10.7860/JCDR/2016/18173.7983

185. Xu Y, Xie D. Prediction of Factors Associated with Abnormal Uterine Bleeding by Transvaginal Ultrasound Combined with Bleeding Pattern. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/5653250
186. Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65(3):186. doi:10.1007/S13224-014-0576-6
187. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;140(6):1061-1075. doi:10.1097/AOG.0000000000004989
188. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician.* 2019;99(7):435-443. Accessed April 15, 2024. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0401/p435.html>
189. Achanna KS, Nanda J. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Med J Malaysia.* 2022;77(3):374-383.
190. Soja M, Masternak M, Piwowarczyk I, Janas Ł, Szyłło K, Nowak M. Analysis of the results of invasive diagnostic procedures in patients referred to gynecologic department due to abnormal uterine bleeding. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(4):155. doi:10.5114/PM.2020.101942
191. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1). doi:10.3802/JGO.2016.27.E8
192. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi:10.3389/FENDO.2022.827724
193. Singh P, Singh P, Chaurasia A, Dhingra V, Misra V. Expression of ER α and PR in Various Morphological Patterns of Abnormal Uterine Bleeding-Endometrial causes in Reproductive Age Group. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8):EC06. doi:10.7860/JCDR/2016/19565.8290

194. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ERalpha and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(3):537-541. doi:10.1111/J.1525-1438.2005.15321.X
195. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, et al. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase-2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):483-488. doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.010
196. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, et al. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(1):24-28. doi:10.1159/000088018
197. Antunes A, Vassallo J, Pinheiro A, Leão R, Pinto Neto AM, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett*. 2014;7(6):1944. doi:10.3892/OL.2014.2004
198. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(3):479-483. doi:10.1007/S00404-009-1142-9
199. Lopes RGC, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-303. doi:10.1016/J.JMIG.2006.10.022
200. Lysenko ON, Ashkhab MK, Strizhova N V., Babichenko II. [Immunohistochemical study of the expression of receptors to steroid hormones in endometrial hyperplastic processes]. *Arkh Patol*. 2004;66(2):7-10. Accessed January 18, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154374>
201. Циндренко Н, Линдін М, Лопа Я. Аномальна маткова кровотеча при гіперпластичних процесах ендометрія: імуногістохімічна діагностика. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в

умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 2023 квітень 4; Суми – Сумський державний університет, 2023. с 20-21

202. Циндренко Н, Линдін М, Романюк А. Особливості експресії циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 2023 червень 9. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2023. с 141-143

203. Lyndina Y, Tsyndrenko N, Hyriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. *Virchows Archiv*: 2023;483(Suppl 1):S263. 204. Murtazina A, Adameyko I. The peripheral nervous system. *Development*. 2023;150(9). doi:10.1242/DEV.201164

204. Циндренко Н, Линдін М. Імуногістохімічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 2023 жовтень 5-6; Київ. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2023. с 38-39

205. Deng L, Liang H, Han Y. Cyclooxygenase-2 and β -Catenin as Potential Diagnostic and Prognostic Markers in Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:56. doi:10.3389/FONC.2020.00056/FULL

206. Ye Y, Wang X, Jeschke U, von Schönfeldt V. COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(6):1365. doi:10.1007/S00404-020-05559-6

207. Gallos ID, Devey J, Ganesan R, Gupta JK. 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. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):58-63. doi:10.1016/J.YGYNO.2013.04.016

208. Horban NYe, Zadorozhna TD, Vovk IB, Kondratiuk VK, Kilichevych SM. Immunohistochemical features of cyclooxygenase-2 expression in endometrial hyperplasia without atypia. *Zaporozhye Medical Journal.* 2019;0(4). doi:10.14739/2310-1210.2019.4.173346

209. Maia H, Correia T, Freitas LA, Athayde C, Coutinho E. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21(6):336-339. doi:10.1080/09513590500441739

210. Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(2):148-156. doi:10.1097/PGP.0B013E318187033B

211. Tsyndrenko N, Romaniuk A. PvuII (rs2234693) polymorphism of the estrogen receptor alpha gene in women from Sumy oblast, Ukraine, with endometrial hyperplastic process. *East Ukr Med J.* 2024; 12(1): 160-173. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):160-173](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):160-173)

212. Циндренко Н, Дядюра І. Генетична діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Sumy, April 24-25, 2024. – Sumy: Sumy State University, 2024: 123

213. Tuama MQ, Ibrahim WN, Sharief M. Correlation of Estrogen Receptor Alpha Serum Level with Gene Polymorphism and Its Effect on Women with Unexplained Infertility, Basra, Iraq. *Arch Razi Inst.* 2023;78(2):775-783. doi:10.22092/ARI.2022.359863.2490

214. M'Rabet N, Moffat R, Helbling S, Kaech A, Zhang H, De Geyter C. The CC-allele of the PvuII polymorphic variant in intron 1 of the α -estrogen receptor gene is significantly more prevalent among infertile women at risk of premature ovarian

aging. *Fertil Steril.* 2012;98(4):965-972.e5.
doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.05.048

215. Fan W, Huang Z, Chen Q. The estrogen receptor polymorphisms and controlled ovulation hyperstimulation outcomes: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(12):1060-1067. doi:10.1080/09513590.2022.2149729

216. Montazeri-Najafabady N, Dabbaghmanesh MH, Mohammadian Amiri R, Mirzai Z. Influence of Estrogen Receptor Alpha Polymorphism on Bone Mineral Density in Iranian Children. *Hum Hered.* 2019;84(2):82-89. doi:10.1159/000502230

217. Dai X, Ying P, Ding W, et al. Genetic estrogen receptor alpha gene PvuII polymorphism in susceptibility to knee osteoarthritis in a Chinese Han population: A southern Jiangsu study. *Knee.* 2020;27(3):803-808. doi:10.1016/j.knee.2020.02.010

218. Wang Q, Yan X Bin, Sun QQ, Hu AM, Liu HL, Yin YW. Genetic polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and susceptibility to osteoarthritis: evidence based on 15,022 subjects. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1047-1055. doi:10.1185/03007995.2015.1037727

219. Xiang D, He J, Jiang T. The correlation between estrogen receptor gene polymorphism and osteoporosis in Han Chinese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(23):8084-8090. doi:10.26355/EURREV_201812_16498

220. Livshyts G, Podlesnaja S, Kravchenko S, Livshits L. Association of PvuII polymorphism in ESR1 gene with impaired ovarian reserve in patients from Ukraine. *Reprod Biol.* 2013;13(1):96-99. doi:10.1016/J.REPBIO.2013.01.178

221. Tao L, Duan Z, Liu Y, Hou H, Zhang X. Correlation of sexual dysfunction with sex hormone and estrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021;169:106527. doi:10.1016/J.EPLEPSYRES.2020.106527

222. Luo Y, Liu Q, Lei X, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with human precocious puberty: a systematic review and meta-

analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):516-521.
doi:10.3109/09513590.2015.1031102

223. Yin XQ, Ju HM, Guo Q, et al. Association of Estrogen Receptor 1 Genetic Polymorphisms with Recurrent Spontaneous Abortion Risk. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1857-1865. doi:10.4103/0366-6999.237412

224. Silva FS, Sóter MO, Sales MF, et al. Estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII and XbaI polymorphisms are associated to metabolic and proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2015;560(1):44-49. doi:10.1016/J.GENE.2015.01.037

225. Siregar S, Sibarani J, Noegroho BS, Firmansyah I, Maskoen AM. Polymorphism of PvuII, Xba1, and SNP 12 Estrogen Receptor 1 (ESR1) in Hipospadias Patients at Tertiary Hospital Center. *Res Rep Urol*. 2021;13:105. doi:10.2147/RRU.S296941

226. Ereqat S, Cauchi S, Eweidat K, Elqadi M, Nasereddin A. Estrogen receptor 1 gene polymorphisms (PvuII and XbaI) are associated with type 2 diabetes in Palestinian women. *PeerJ*. 2019;2019(6). doi:10.7717/PEERJ.7164/SUPP-2

227. Yang J, Han R, Chen M, et al. Associations of Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(6):469-477. doi:10.1055/A-0620-8553/ID/R2017-12-0416-0009/BIB

228. Liu Y, Liu Y, Huang X, et al. Association of PvuII and XbaI polymorphisms in estrogen receptor alpha gene with the risk of hepatitis B virus infection in the Guangxi Zhuang population. *Infect Genet Evol*. 2014;27:69-76. doi:10.1016/J.MEEGID.2014.07.002

229. Cai L, Zhang JW, Xue XX, et al. Meta-analysis of associations of IL1 receptor antagonist and estrogen receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS One*. 2014;9(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0109712

230. Cheng D, Liang B, Hao Y, Zhou W. Estrogen receptor α gene polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: evidence from a meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1031-1038. doi:10.2147/CIA.S65921
231. Magnago RPL, Barauna VG, Brun BF, et al. Estrogen receptor α polymorphism is associated with dementia in a Brazilian cohort. *Oncotarget*. 2020;11(50):4655-4660. doi:10.18632/ONCOTARGET.27744
232. Shen C, Chen J, Fan S, Li Z, Hu Y, Zhong Q. Association between the polymorphism of estrogen receptor α and coronary artery disease in a Chinese population. *Eur J Intern Med*. 2012;23(2):175-178. doi:10.1016/J.EJIM.2011.05.006
233. Aparna RR, Rajarajeswari D, Prasad M, et al. Correlation Between Estrogen Receptor α Gene Polymorphism (c454-397T>C) with Serum Estradiol Levels and Known Risk Factors in Patients with Myocardial Infarction. *Indian J Clin Biochem*. 2023;38(4):495-504. doi:10.1007/S12291-022-01104-1
234. Ramesh SS, Christopher R, Devi BI, Bhat DI, Shukla D. Estrogen receptor alpha gene variant, PvuII (rs2234693), as a potential pharmacogenetic biomarker for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in postmenopausal women. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(5):655-663. doi:10.1038/S41397-020-0155-4
235. Lukavenko IM, Andryushchenko VV, Garbuzova VIu, Yazykov AV. The clinical significance of pvuii polymorphism estradiol receptor alpha gene to improve diagnosis of proliferative forms of benign breast dysplasia. *Georgian medical news*. 2015; 238 (1): 12–17. <https://europepmc.org/article/med/25693206>.
236. Garbuzova VY, Gurianova VL, Stroy DA, Dosenko VE, Parkhomenko AN, Ataman A V. Association of matrix Gla protein gene allelic polymorphisms (G-7→A, T-138→C and Thr83→Ala) with acute coronary syndrome in the Ukrainian population. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17(1):30. [pmc/articles/PMC3383365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23383365/)
237. Kniazkova, P.V., Harbuzova, V.Yu. Analysis of the association of rs4977574-polymorphic variants of the anril gene with the development of acute

coronary syndrome in individuals with different body mass index in the ukrainian population. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 2022, 10(2): 147–154

238. Dubovyk YI, Harbuzova VY, Ataman A V. G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *Biomed Res Int.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/1298198

239. Ataman A V, Garbusova VY, Ataman YA, Matlaj OI, Obuchova OA. Investigation of the MGP promoter and exon 4 polymorphisms in patients with ischemic stroke in the Ukrainian population. *Journal of Cell and Molecular Biology.* 2012;10(1):19-26. Accessed June 9, 2024. <http://jcmb.halic.edu.tr>

240. Chumachenko YD, Harbuzova VY, Ataman A V. Association Study between BGLAP Gene Hind III Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Development in Ukrainian Population. *J Diabetes Res.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/9302636

241. Volkogon, A.D., Harbuzova, V.Yu., Ataman, A.V. Analysis of anril gene polymorphism rs4977574 association with kidney cancer development in ukrainian population *Medicni Perspektivi*, 2020, 25(2): 60–65

242. Savchenko, I.N., Garbuzova, V.Y. Role of single-nucleotide polymorphism C-1562T of the matrix metaloproteinaza-9 gene in the development of leiomyoma in women with cervical pathology. *Georgian medical news*, 2015, (239): 18–22

243. Correa-Rodríguez M, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E, Rueda-Medina B. Estrogen Receptor 1 (ESR1) Gene Polymorphisms and Obesity Phenotypes in a Population of Young Adults. *Clin Nurs Res.* 2018;27(8):936-949. doi:10.1177/1054773817715707/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1054773817715707-FIG1.JPEG

244. Karsono R, Haryono SJ, Karsono B, Harahap WA, Pratiwi Y, Aryandono T. ESR1 PvuII polymorphism: from risk factor to prognostic and

predictive factor of the success of primary systemic therapy in advanced breast cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1348. doi:10.1186/S12885-021-09083-X

245. Al-Amri RJ, Alotibi MKH, AL-Raddadi RI, et al. Estrogen Receptor 1 Gene (ESR1) rs2234693 Polymorphism and Breast Cancer Risk in Saudi Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3235. doi:10.31557/APJCP.2020.21.11.3235

246. Madeira KP, Daltoé RD, Sirtoli GM, Carvalho AA, Rangel LBA, Silva IV. Estrogen receptor alpha (ERS1) SNPs c454-397T>C (PvuII) and c454-351A>G (XbaI) are risk biomarkers for breast cancer development. *Mol Biol Rep*. 2014;41(8):5459-5466. doi:10.1007/S11033-014-3419-8

247. Houtsma D, de Groot S, Baak-Pablo R, et al. The variant T allele of PvuII in ESR1 gene is a prognostic marker in early breast cancer survival. *Sci Rep*. 2021;11(1):3249. doi:10.1038/S41598-021-82002-Z

248. Li L, Zhang X, Xia Q, Ma H, Chen L, Hou W. Association between estrogen receptor alpha PvuII polymorphism and prostate cancer risk. *Tumour Biol*. 2014;35(5):4629-4635. doi:10.1007/S13277-014-1606-9

249. Wang YM, Liu ZW, Guo JB, Wang XF, Zhao XX, Zheng X. ESR1 Gene Polymorphisms and Prostate Cancer Risk: A HuGE Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(6). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0066999

250. Chang HL, Cheng YJ, Su CK, et al. Association of estrogen receptor α gene PvuII and XbaI polymorphisms with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(2):462. doi:10.3892/OL.2011.482

251. Zhou X, Gu Y, Wang D ning, Ni S, Yan J. Eight functional polymorphisms in the estrogen receptor 1 gene and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0060851

252. Wang Y, Cui M, Zheng L. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor- α gene and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(8):911-916. doi:10.1111/J.1600-0412.2012.01393.X

253. Wang J, Hu R, Wang J, He Q. PvuII and XbaI in Estrogen Receptor 1 (ESR1) Polymorphisms and Susceptibility to Endometriosis Risk. *Clin Lab*. 2020;66(8):1549-1556. doi:10.7754/CLIN.LAB.2020.191209
254. Ke Y, Bin L, Lin L, MingRong X. ESR1 polymorphisms and risk of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(2):402-409. doi:10.1080/14767058.2020.1717463
255. Kumar S, Raina JK, Sudershan A, et al. An Association Study of ESR1–XbaI and PvuII Gene Polymorphism in Migraine Susceptibility in the Jammu Region. *Eur Neurol*. 2023;86(1):55-62. doi:10.1159/000527271
256. Feng Y, Lin X, Zhou S, Xu N, Yi T, Zhao X. The associations between the polymorphisms of the ER- α gene and the risk of uterine leiomyoma (ULM). *Tumour Biol*. 2013;34(5):3077-3082. doi:10.1007/S13277-013-0874-0
257. Zhao L, Gu C, Huang K, et al. Association between oestrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of 24 case-control studies. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(3):335-349. doi:10.1016/J.RBMO.2016.06.003

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A, Nikolayenko Y. Clinical, morphological, and epidemiological characteristics of endometrial hyperplastic processes in Sumy region. *East Ukr Med J.* 2021; 9(4), 342-351. [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(4\):342-351](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(4):342-351).

2. **Tsyndrenko N**, Lyndin M, Sikora K, Wireko A, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine.* 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864.

3. **Tsyndrenko N**, Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora K, Tsepochko D, Romaniuk A. Immunohistochemical characteristics of endometrial tissues in hyperplastic processes. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2023; 1. 415. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423.

4. **Tsyndrenko N**, Romaniuk A. PvuII (rs2234693) polymorphism of the estrogen receptor alpha gene in women from Sumy oblast, Ukraine, with endometrial hyperplastic process. *East Ukr Med J.* 2024; 12(1): 160-173. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):160-173](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):160-173).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Tsyndrenko N**, Kravtsova J, Brusovtsov D, Nikolaenko J, Romanyuk A. Epidemiological characteristics of hyperplastic endometrial processes in Sumy region. Biomedical Perspectives III: Abstract book of International Medical

Conference, Sumy, October 26-28, 2021. – Sumy: Sumy State University. 2021: 29.

6. **Циндренко Н**, Линдін М, Лопа Я. Аномальна маткова кровотеча при гіперпластичних процесах ендометрія: імуногістохімічна діагностика. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 2023 квітень 4; Суми – Сумський державний університет, 2023. с 20-21.

7. **Циндренко Н**, Линдін М, Романюк А. Особливості експресії циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 2023 червень 9. Ужгород: ДВНЗ «УжНУ», 2023. с 141-143.

8. Lyndina Y, **Tsyndrenko N**, Huriavenko N, Sikora K, Romaniuk O, Sikora Y, Lyndin M, Romaniuk A. Features of ER and COX2 expression in endometrial polyps. 35th European Congress of Pathology; 09–13 September 2023 (Dublin, Ireland); Berlin, Germany: Springer. Virchows Archiv: 2023;483(Suppl 1):S263.

9. **Циндренко Н**, Линдін М. Імуногістохімічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 2023 жовтень 5-6; Київ. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, 2023. с 38-39.

10. **Циндренко Н**, Дядюра І. Генетична діагностика гіперпластичних процесів ендометрія. Biomedical Perspectives IV: Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists, Sumy, April 24-25, 2024. – Sumy: Sumy State University, 2024: 123.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Міжнародна науково-практична конференція «Biomedical Perspectives III»; 26-28.10.2021 р.; м. Суми, Україна. – тези, постерна доповідь.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція «Екстрена медична допомога в умовах війни (освіта, інновації, досвід)»; 04.04.2023 р.; м. Суми, Україна. – публікація тез.
3. Міжнародна науково-практична конференція «Особливості підготовки спеціалістів по збереженню та зміцненню здоров'я населення в надзвичайних ситуаціях глобального характеру»; 09.06.2023 р.; м. Ужгород, Україна. – публікація тез.
4. 35-ий Європейський конгрес патології; 09–13.09.2023 р.; м. Дублін, Ірландія. – публікація тез.
5. Науково-практична конференція, присвячена 30-річчю заснування Асоціації патологоанатомів України «Актуальні проблеми патологічної анатомії»; 05-06.10.2023 р.; м. Київ, Україна. – усна доповідь, публікація тез.
6. Міжнародна науково-практична конференція «Biomedical Perspectives IV»; 24-25.04.2024 р.; м. Суми, Україна. – тези, постерна доповідь.



Перший проректор
Інна ШКОЛЬНИК
червень 2024 р.

АКТ
впровадження (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес

Дисертаційна робота «Морфологічні особливості гіперпластикових процесів ендометрія», яка виконана в період з 1 жовтня 2020 р. по 30 травня 2024 р.

Розроблено спосіб діагностики гіперпластикових процесів ендометрії за допомогою експресії естрогенових рецепторів альфа та циклооксигенази-2

Здобувач наукового ступеня доктори філософії Циндренко Наталія Леонідівна.

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ, доцент кафедри педіатрії	Вікторія ПЕТРАШЕНКО
Члени комісії: гарант освітньої програми- професор кафедри акушерства гінекології та планування сім'ї	Ірина НІКІТІНА
завідувач кафедри патологічної анатомії	Анатолій РОМАНЮК
доцент кафедри патологічної анатомії	Наталія ГИРЯВЕНКО

встановила, що результати дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою ОНП «Медицина» спеціальності 222-Медицина шляхом реалізації наступного: використання методів навчання заснованих на дослідженнях.

“ ____ ” червень 2024 р.

Голова комісії:

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії:

Ірина НІКІТІНА

Анатолій РОМАНЮК

Наталія ГИРЯВЕНКО

Продовження додатку Б



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** імуногістохімічна діагностика експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Установа-розробник:** Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету.
- 3. Автор:** аспірант кафедри патологічної анатомії Циндренко Наталія Леонідівна та співавтори.
- 4. Джерело інформації:** Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine*. 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864
- 5. Впроваджено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
- 6. Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
- 7. Термін впровадження:** січень-квітень 2024 року.
- 8. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету.
- 9. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії та судової медицини (протокол № 17 від 17 травня 2024 року).

Завідувач кафедри патологічної анатомії та
судової медицини
Полтавського державного медичного університету
Кандидат медичних наук, доцент

Олексій ПРИЛУЦЬКИЙ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
і міжнародних зв'язків
професор ЗВО Інна АНДРУШКО



« 06 » 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** імуногістохімічна діагностика експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Установа-розробник:** Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету.
- 3. Автор:** аспірант кафедри патологічної анатомії **Циндренко Наталія Леонідівна** та співавтори.
- 4. Джерело інформації:** **Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Huriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. Medicine. 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864.**
- 5. Впроваджено:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
- 6. Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття.
- 7. Термін впровадження:** травень 2024 року.
- 8. Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова.
- 9. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичному засіданні кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (протокол № 11 від 03 травня 2024 року).

Завідувач кафедри
патологічної анатомії
к.мед.н., доцент

Артур БЕРЕЗОВСЬКИЙ

Продовження додатку Б


Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Валерій М'ЯСОДОВ
«19» червня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): спосіб імуногістохімічної діагностики експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Ким і коли запропонований:** Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету, кафедра патологічної анатомії, аспірант **Циндренко Н.Л.** та співавтори (40007, м. Суми, вул. Марко Вовчок, 2), 2024 р.
- 3. Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): **Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Nyriavenko N, Romaniuk A.** ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine*. 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра патологічної анатомії Харківського національного медичного університету, 2024 р.
- 5. Результати застосування методу за період з квітня 2024 р. по червень 2024 р.:** впровадження у навчальний процес на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, лікарями-інтернами, клінічними ординаторами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Використання результатів роботи в навчальному процесі та науково-дослідній роботі дозволяє поглибити знання студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та аспірантів з питань імуногістохімічної діагностики гіперплазії і поліпів ендометрія.
- 7. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний(і) за впровадження:

В.о. завідувача кафедри
патологічної анатомії
Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

19.06.2024
(дата)

Ірина СОРОКІНА


(підпис)

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
проф. Г. Штульгай



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** імуногістохімічна діагностика експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Установа-розробник:** Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету.
- 3. Автор:** аспірант кафедри патологічної анатомії Циндренко Наталія Леонідівна та співавтори.
- 4. Джерело інформації:** Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Nyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. Medicine. 2023;102(33): p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864.
- 5. Результати впровадження:** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичні заняття з патоморфології.
- 6. Термін впровадження:** квітень-травень 2024 року.
- 7. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
- 8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Завідувач кафедри патологічної анатомії
з секційним курсом та судовою медициною
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. н., професор

П. Р. Сельський

Продовження додатку Б

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП "КПЦ Пресвятої
Діви Марії" СМР
О. В. Чирва

«17» 05 2024р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): імуногістохімічна діагностика експресії естрогенових рецепторів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Ким і коли запропонований:** Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, асп. Циндренко Н. Л., проф. Романюк А. М. (40007, м. Суми, вул. Харківська, 116), впродовж лютого – травня 2024 року.
- 3. Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Tsyndrenko, N. & Lyndin, Mykola & Huriavenko, N. & Sikora, K. & Tsepochko, D. & Romaniuk, A.. (2023). IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL TISSUES IN HYPERPLASTIC PROCESSES. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 1. 415. 10.29254/2077-4214-2023-2-169-415-423.
- 4. Впроваджено:** у діагностичну роботу гінекологічного відділення з малоінвазивними репродуктивними технологіями КНП "КПЦ Пресвятої Діви Марії" СМР .
- 5. Включено:** у практичну роботу гінекологічного відділення з малоінвазивними репродуктивними технологіями КНП "КПЦ Пресвятої Діви Марії" СМР
- 6. Результати застосування методу:** впроваджено у роботу гінекологічного відділення з малоінвазивними репродуктивними технологіями КНП "КПЦ Пресвятої Діви Марії" СМР
- 7. Термін впровадження:** лютий – травень 2024 року.
- 8. Базова установа, яка проводить впровадження:** гінекологічне відділення з малоінвазивними репродуктивними технологіями КНП "КПЦ Пресвятої Діви Марії" СМР
- 9. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
в. о. зав. гінекологічним
відділенням з малоінвазивними
репродуктивними технологіями
КНП "КПЦ Пресвятої Діви Марії"
СМР


V.A. Терехов

Продовження додатку Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП СОР «Сумський
обласний клінічний онкологічний центр»

В.В. Шевченко

05480996

«09» _____ 2024р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): імуногістохімічна діагностика експресії естрогенових рецепторів та циклооксигенази-2 у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.
- 2. Ким і коли запропонований:** Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії, асп. Циндренко Н. Л., проф. Романюк А. М. (40007, м. Суми, вул. Харківська, 116), впродовж січня – травня 2024 року.
- 3. Джерела інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine*. 2023;102(33):p e34864. DOI: 10.1097/MD.00000000000034864.
- 4. Впроваджено:** у діагностичну роботу онкогінекологічного відділення КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру».
- 5. Включено:** у практичну роботу онкогінекологічного відділення КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру».
- 6. Результати застосування методу:** впроваджено у роботу онкогінекологічного відділення КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру».
- 7. Термін впровадження:** січень – травень 2024 року.
- 8. Базова установа, яка проводить впровадження:** онкогінекологічне відділення КНП СОР «Сумського обласного клінічного онкологічного центру».
- 9. Зауваження, пропозиції:** не має.

Відповідальний за впровадження
завідувач онкогінекологічного
відділення КНП СОР «Сумський
обласний клінічний онкологічний
центр»

Д. Г. Сумцов