

## АНОТАЦІЯ

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

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

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України, Одеса, 2021.

Дисертаційна робота виконана з метою зниження частоти розвитку гіперпластичних процесів у перименопаузальному періоді шляхом впровадження в практичну діяльність лікарів імуногістохімічних та молекулярно-генетичних методів діагностики, оцінки перспективи перебігу патологічного стану на рівні мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів розвитку.

Гіперпроліферативні процеси (ГПП) ендометрія, за даними різних публікацій, становлять від 15 до 50 % частоти захворюваності. Така варіабельність показників залежить від суттєвих факторів: віку, спадкового репродуктивного анамнезу, екологічних, медико-соціальних проблем охорони здоров'я в різних країнах та впливу, що провокує розвиток онкологічних захворювань, особливо ендокринної регуляції й ятрогенних чинників.

На підставі результатів ретроспективного аналізу 2196 висновків Одеського обласного патологоанатомічного бюро дитячого та гінекологічного відділення було виявлено, що найбільш проблематичною когортою жінок є пацієнтки перименопаузального періоду. В даній віковій категорії було виявлено 15,31 % гіперплазії ендометрія (ГПЕ) та 1,42 % розвитку атипової гіперплазії ендометрія (АГЕ), вперше були представлені епізоди розвитку аденокарцином ендометрія з наступним збільшенням їхньої кількості в постменопаузальному періоді.

Подальший аналіз встановив слабкокореляційний зв'язок між розвитком АГЕ та середньою тривалістю світлового дня, що становило  $r=0,41$ . Даний факт підтверджує наявність взаємозв'язку між процесами, що відбуваються в природі, та появою патологічних проявів в ендометріальній тканині.

В подальшому було проведено проспективне дослідження пацієток: група із 458 жінок, що перебували у пізньому репродуктивному, перименопаузальному та постменопаузальному періоді, з метою визначення наявності патологічних змін з вік-залежною патологією ендометріальної тканини та можливих варіантів перебігу даного проліферативного стану ендометрія.

Для обґрунтування вибору перебігу захворювання брали до уваги вік, що в наших дослідженнях становив ( $46,56 \pm 0,58$ ) року в групах контролю, в групах з ГПЕ – ( $47,22 \pm 0,40$ ) року та з АГЕ – ( $46,90 \pm 0,48$ ) року. При виділенні вікових категорій спостерігався феномен «перетину», коли статистичні відмінності між пізнім репродуктивним та перименопаузальним віком, а також пери- та постменопаузальним віком були відсутні ( $p > 0,05$ ).

Особлива увага приділялася репродуктивним планам, ступеню прояву активності гіперплазії, її масивності, перспективі малігнізації. Певного значення надавали репродуктивному та сімейному анамнезу по жіночій лінії з метою виявлення патологічних тенденцій та проявів. Відомо, що гіперплазія являє собою гетерогенну групу залозистої проліферації, деякі її форми є попередниками карциноми ендометрія.

При вивченні розповсюдження патологічного процесу та його діагностиці було проаналізовано використання УЗД та МРТ при даних патологічних станах: для МРТ специфічність – 75,00 %, чутливість – 90,48 %; для УЗД специфічність – 72,41 %, чутливість – 79,23 %. Означені результати підтверджують переваги в складних діагностичних ситуаціях використання МРТ-діагностики.

Дифузні гіперпластичні процеси ендометрія привертають інтерес дослідників до даної проблеми, зумовлений здатністю як до самостійного одужання, рецидивування, так і до малігнізації. В економічно розвинутих

країнах рак ендометрія (РЕ) лідирує в структурі онкогінекологічної патології, з чим пов'язано вивчення різних етіопатогенетичних механізмів його розвитку, перспективи перебігу та оптимізації зон обмеження.

Основна диференційна діагностика ГПЕ базується не лише на морфологічних даних, але і на використанні різних сучасних біохімічних, імуногістохімічних, імуноцитологічних методик, гібридизації *in situ*, лазерної мікродисекції, молекулярно-генетичних та мікрочіпових технологій та застосуванні інших досліджень, при яких вивчаються білки, що регулюють апоптоз і мітотичну активність, гени-супресори і промотори пухлин, фактори росту та їх рецептори, інтерлейкіни, цитокіни та інші регуляторні системи на клітинному рівні. Пошук нових високоінформативних маркерів, особливо на ранніх стадіях перебігу захворювання та діагностики процесів ендометріальної тканини, залишається актуальним і може мати істотне практичне значення в формуванні як груп ризику розвитку патології ендометрія, так і визначення перспективи терапевтичного чи хірургічного методів лікування, використання додаткових лікувальних методів.

При розвитку проліферативних процесів у тканині ендометрія та процесах малігнізації механізми поділу клітин переважають над елімінацією, які досить різняться або за рахунок активації процесів проліферації, або при пригніченні процесів запрограмованої загибелі клітин чи при їх спільних порушеннях, що утворюють клітини, здатні в наступному виявляти автономність та іммуорталізацію.

Часто в науковій літературі представлені дані щодо вивчення маркера проліферативної активності, яким є рівень експресії ядерного протеїну Ki-67. Результати проведеного нами імуногістохімічного дослідження підтвердили наявність проліферативної активності в епітеліальних клітинах при ГПЕ та АГЕ. В групі жінок з ГПЕ в перименопаузальному періоді Ki-67 становив 12,90 ( $H=13,00\pm 0,85$ ), при АГЕ відносна частота виявлення проліферативних змін була більш значною – 46,55 ( $H=81,00\pm 8,24$ ).

Наявність посиленої проліферативної активності була характерна при співвідношенні Ki-67 із маркерами активності або інгібіції апоптозної спрямованості клітин в ендометріальній тканині. Апоптоз – це генетично регульована смерть клітини, що виникає при невідновному пошкодженні ДНК. Процеси активації апоптозу супроводжують мітотичну активність клітин. Подальша доля дочірних клітин залежить від активаторів або інгібіторів запрограмованої загибелі.

Поліфункціональний білок p53 являє собою ядерний транскрипторний фактор, однією з функцій якого є блокування мітотичного циклу клітин та індукція апоптозу. В перименопаузальному періоді виявлення даного білка (p53) в групах з ГПЕ було дещо вище, ніж у контрольній: 9,68 (H=10,00±1,00), але цей показник значно зростав при АГЕ: 47,46 (H=63,00±3,66). Переважання змін було більш суттєвим в епітеліальних клітинах ендометрія, проте сам протеїн p53 є досить нестійким і в тканинах швидко деградує, тому для підтвердження наших результатів викликав інтерес розподіл протеїну bcl-2 як інгібітора процесів апоптозної активності.

Результати проведеного аналізу доводять наявність в перименопаузальному періоді зростання рівня даного білка bcl-2, особливо при АГЕ, що становило 13,79 (H=24,00±0,98), а при ГПЕ – 11,29 (H=11,00±1,11) відповідно, при зниженні процесів запрограмованої загибелі клітин, що підтверджує наявність процесів гіперпроліферації на тлі знижених показників апоптозної активності.

В сучасних дослідженнях в розвитку ГПП досить велике значення надається незбалансованій естрогеновій стимуляції. Вважається, що надмірна естрогенова стимуляція може супроводжуватися підвищенням мітотичної активності клітин, яка призводить до проліферативної активності. В медичній практиці розроблено та запропоновано варіанти гормонального лікування, що базувалися на наявності естрогенових, прогестеронових і ГнРГ-рецепторів: прогестагени, антиестрогени, агоністи ГнРГ, інгібітори ароматази; ведуться розробки інших фармакологічних засобів впливу на ендометріальну тканину.

Аналіз результатів роботи вивчення рецепторного стероїдного стану ендометріальної тканини, пов'язаного з віком жінки та патологією ендометрія, свідчить про дизгормональний стан, який супроводжується зниженням прогестеронової рецепції на тлі відносної або абсолютної гіперестрогенії. Переважання рецепторного статусу в перименопаузальному періоді супроводжується станом естрогенових рецепторів (ER)  $249,22 \pm 5,34$  на рівні прогестеронових рецепторів (PR)  $203,12 \pm 4,46$  при ГПЕ в епітеліальних клітинах, а при АГЕ – ER  $269,02 \pm 13,21$  на рівні PR  $251,18 \pm 9,12$ , що свідчить про наявність прогестеронової рецепторної недостатності для компенсації патологічного процесу. Аналогічні зміни були виявлені в постменопаузальному періоді, що свідчить про наявність додаткових механізмів, які мають здатність запускатися при розвитку патологічних проявів.

Проведені дослідження присвячені мікроциркуляторно-тканинній теорії як новій парадигмі розвитку ГПП, в якій певна роль надається молекулярним механізмам контролю регулювання гомеостазу кисню. Питання про те, про- чи антиапоптозним є вплив гіпоксії, залишається не вирішеним, оскільки відомо, що клітини, які потрапили в стан недостатньої оксигенації, можуть загинути внаслідок апоптозу, некрозу або іморталізуватися. При вивченні ступеня оксигенації тканини нами було виявлено, що порівняно з групами контролю показник Hif-1 $\alpha$  свідчив про наявність гіпоксичних станів при розвитку проліферативних змін ендометрія, що відповідало при ГПЕ ( $1,27 \pm 0,05$ ) у. о. а. та при АГЕ ( $2,09 \pm 0,07$ ) у. о. а. в перименопаузальному віці відносно групи контролю – ( $1,25 \pm 0,05$ ) у. о. а. Наведені результати свідчать, що Hif-1 $\alpha$  має головні регуляторні здатності при гіпоксії, чітко може впливати на інші маркери тканинної та клітинної регуляції. Особливу увагу слід приділяти пацієнткам постменопаузального віку, в яких Hif-1 $\alpha$  зростає і сягає при АГЕ ( $2,12 \pm 0,07$ ) у. о. а., що свідчить про наявність більш значних гіпоксичних проявів у ендометріальній тканині.

Проводили вивчення гіпоксичних маркерів та їх впливу на існування ангіогенного фактора росту VEGF, який може сприяти забезпеченню адаптації

клітин до умов із зниженою оксигенацією. Індукція експресії гена VEGF в клітинах ендометрія відбувається як через залежний від Hif-1 $\alpha$  механізм, так і через гормонально-рецепторну систему, пов'язану з естрогенами.

Аналіз представлених результатів дисертаційної роботи свідчить про експресію VEGF в перименопаузальному віці при ГПЕ ( $3,43 \pm 0,09$ ) у. о. а. та при АГЕ ( $3,51 \pm 0,10$ ) у. о. а., що напряду доводить наявність активованого ангіогенезу в групах дослідження. Детальний аналіз підтверджує існування в деяких випадках зниження ангіогенезу, особливо при зростанні та виявленні в постменопаузальному періоді, можливо, це є додатковим механізмом запуску рецидивування або негативних змін в ендометрії при проведенні та моніторингу пацієток. Потенційно більш виражений стимулювальний вплив гіпоксичного стану виникає при поєднанні додаткових факторів ризику, наявності системних проявів метаболічного синдрому, а також при повторних травматичних ушкодженнях ендометрія.

Ангіогенез стимулюється, коли метаболічні потреби перевищують перфузійну здатність вже існуючих судин, в фізіологічних умовах дані процеси проходять з помірною інтенсивністю й активуються для регенерації пошкоджених тканин, каналізації тромбів, при циклічних змінах в яєчниках, проліферації ендометрія, рості ембріональних та постнатальних тканин, що може бути пов'язано з гормональною стимуляцією, або як відповідь на ішемію. При виникненні патологічних змін в тканині процеси ангіогенезу запускаються й існують, але на певних етапах включається патологічний ангіогенез, що сприяє живленню тканини і клітин при пухлинному процесі.

Аналіз результатів зв'язку маркера Hif-1 $\alpha$  та IGF-I представляє дані про незначні зміни, що виникають на рівні ендометрія в тканинних процесах, показує зв'язок з маркерами інсуліноподібного фактора росту та попередньо встановлений зв'язок з порушеннями НОМА-ІР.

При встановленому наростанні гіпоксичного стану виникає тісна кореляція ( $r=0,73$ ) із рівнем інсулінорезистентності, при паралельній зворотній динаміці з показником IGF-I, показники якого мають тенденцію до зниження з віком ( $r=-$

0,63), у пацієток з АГЕ даний показник має тенденцію до зростання ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ). Дані маркери можуть свідчити про рецидивування, а також малігнізацію тканини.

Невід'ємною рисою, характерною для росту пухлинного процесу, є наявність необмеженого реплікативного потенціалу клітин (подолання «ліміту Хейфліка»), який пов'язується з експресією теломерази – фермента, що добудовує втрачені в процесі реплікації теломерні повтори. Більшість соматичних клітин не експресують теломеразу, здатність активувати теломеразу виявлено в 85 % пухлин, що сприяє підтриманню довжини теломери та іморталізації клітини.

В результаті проведеного дослідження в контрольних групах в ендометріальній тканині встановлено зниження активності теломерази та вкорочення теломер з віком. Подальше вивчення довело зміну активності теломерази при розвитку патологічних проліферативних процесів в ендометріальній тканині, що відповідало при ГПЕ в перименопаузальному періоді ( $1,31\pm 0,04$ ) о. а. та при АГЕ ( $1,35\pm 0,07$ ) о. а. з наступним зростанням в постменопаузальному періоді. При вивченні довжини теломери було також встановлено зміни в зростанні довжини, проте не кореляційні. Подальше вивчення даних показників свідчить про перспективу використання для практичної медицини активності експресії теломерази, з метою визначення подальшого захворювання і перебігу патологічного процесу.

Представлені результати дозволяють спрямувати тактику лікаря максимально адекватно щодо збереження якості життя пацієток, для чого в сучасній медичній практиці було розроблено досить багато критеріїв оцінки. Нами була використана оцінка метаболічних показників у жінок з хірургічною менопаузою, їх психоемоційного стану відносно післяопераційного періоду, а також перспективи виникнення менопаузальних змін.

Аналіз даних роботи представив результати, що проведення гістеректомії в пізньому репродуктивному та перименопаузальному періодах сприяє підвищенню атерогенних та зниженню антиатерогенних фракцій крові, при зростанні маси тіла з переважанням абдомінального розподілення жирової

тканини. Відповідні встановлені зміни показують схильність до розвитку захворювань з метаболічними порушеннями.

На думку багатьох дослідників, в психіатричні клініки звертається вдвічі більше пацієток після гінекологічних оперативних втручань, порівняно з іншими операціями. Для оцінки даного статусу було проведено психологічний контроль пацієток після хірургічних втручань, де було встановлено зниження якості життя пацієток в 2,86 разу відносно групи контролю. Вивчаючи якість життя та його оцінку згідно з професійними анамнестичними та соціальними факторами, виникає можливість визначити перспективи перебігу подальшого стану пацієтки.

З метою оцінки перспективи перебігу захворювання, рецидивування, а також несприятливої можливості захворювання нами була розроблена математична модель для з'ясування прогнозу та визначення спрямованої тактики ведення пацієток з урахуванням факторів, що є провокуючими в розвитку патологічних станів ендометрія. В основу моделі покладена формула логістичної регресії:

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

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

Одержано наступне рівняння:

$$X = 0,27 + 0,03A - 0,01age + 0,13Hif1\alpha - 0,01VEGF + 0,11IGF + 0,06Ki67 - 0,18bc12 - 0,05p53 - 0,17ERs + 0,05ER - 0,08PRs - 0,12PR - 0,08T + 0,10tel + 0,11НОМА-IR - 0,02ВМІ + 0,27abortion + 0,20history$$

Отримані дані математичної моделі дозволяють стратифікувати пацієнтів залежно від гістологічної форми та представлених маркерів до груп із рецидивуванням та онкологічною настороженістю.

ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ, АТИПОВА ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ, KI-67, P53, BCL-2, HIF-1 $\alpha$ , VEGF, IGF-1, ТЕЛОМЕРА, ТЕЛОМЕРАЗА.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Дерішов СВ. Оваріальний потенціал-резерв. Клінічна оцінка: посібник. Зелінський ОО, редактор. Одеса: Фотосинтетика; 2019. 128 с.
2. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Андрієвський ОГ, Дерішов ВВ, Дерішов СВ. Перманентно-фізіологічні процеси ендометрія у віковому аспекті: посібник. Одеса: Фотосинтетика; 2020. 218 с.
3. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Оцінка оваріального резерву як прогностичний маркер функціональної активності яєчників. В: Асоціації акушерів-гінекологів України. Збірник наукових праць. Київ: Інтермед; 2010. с. 874-9.
4. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Манасова ГС. Диагностическое значение иммуногистохимических маркеров при гиперплазии и неоплазии эндометрия. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 1. с. 34-9.
5. Манасова ГС, Зелинский АА, Чумак ЗВ, Манасов ММ, Казаренко ОН. Эпидемиологические аспекты остеопороза у женщин пременопаузального возраста. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2015. Вип. 2. с. 158-61.
6. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: ЮСТОН; 2018. Вип. 1. с. 166-71.
7. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Комплексна оцінка оваріального резерву з використанням гормональних та ехографічних показників. Вісн. морської медицини. 2010;(4):64-8.
8. Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Артьоменко ВВ. Оцінка якості життя жінок з хірургічною менопаузою. Вісн. морської медицини. 2011;(3):56-61.
9. Чумак ЗВ, Шаповал МВ. Метаболічні показники у жінок, що перенесли гістеректомію. Здоров'є жінчини. 2012;(1):185-7.

10. Зелінський ОО, Чумак ЗВ, Шаповал МВ, Єрмоленко ТО. Прогнозування індивідуального віку настання менопаузи завдяки оцінюванню оваріального резерву. *Здоровье женщины*. 2012;(8):139-41.

11. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Істерін МС. Експресія маркерів апоптозу та проліферації в ендометрії при гіперпластичних станах і аденокарциномі. *Одес. мед. журн*. 2013;(5):68-74.

12. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Прогностические критерии апоптоза при гиперпластических состояниях эндометрия. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2014;(1):57-63.

13. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Істерін МС. Оценка гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия. *Одес. мед. журн*. 2014;(2):66-70.

14. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Иммуногистохимические и молекулярно генетические маркеры гиперплазированного и неоплазированного эндометрия. *Вісн. морфології*. 2015;(2):547-52.

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

16. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ, Артеменко ВВ. О функциональной активности теломеразы в клеточных структурах эндометрия при его различных морфофункциональных состояниях. *Репрод. здоровье. Восточ. Европа*. 2017;7(2):170-5.

17. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломеразы в клітинах ендометрія. *Одес. мед. журн*. 2017;(2):31-5.

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

19. Chumak ZV, Shapoval MV, Nadvorna OM, Zhovtenko OV. Expression of markers of hypoxia, angiogenesis, as microcirculatory-tissue factors in proliferative processes of the endometrium. *Актуальні проблеми педіатрії та акушерства і*

гінекології. 2020;(1):108-13.

20. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Современный подход к оценке качества жизни у женщин после гинекологических операций в отдаленном периоде. Воен. медицина. Беларусь. 2015;(1):61-3.

21. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС, Кухар НН, Жовтенко ОВ. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях. Воен. медицина. Беларусь. 2017;(1):107-10.

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

23. Chumak ZV, Shapoval NV. The processes of apoptosis and telomerase activity in endometrial cells under different morphological conditions. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(5):235-43.

24. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Telomerase endometrial cells activity in hyperplastic processes. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A98.

25. Chumak Z, Zelinsky A, Artyomenko V, Shapoval N. Endometrial hyperplastic processes: correlation between proliferation and cell apoptosis. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(Suppl 3):A106.

26. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):209-17. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>

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

28. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 $\alpha$  and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(11):61-8. doi: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>

29. Artyomenko VV, Chumak ZV, Shapoval MV. The retrospective analysis results of the endometrial tissue pathological conditions development. *Reprod Endocrinol.* 2020;5(55):48-2.

30. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Дерішов СВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному віці. Патент України 130890. 2018 груд. 26. 4 с.

31. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб медикаментозного лікування гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 130888. 2018 груд. 26. 3 с.

32. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики стадії розвитку гіперпластичного процесу ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122703. 2020 груд. 28. 3 с.

33. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики ефективності проведення консервативної терапії гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді. Патент України 122595. 2020 груд. 10. 3 с.

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

35. Чумак ЗВ, Шаповал НВ. Иммуногистохимические маркеры при гиперпластических состояниях эндометрия. В: Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції; 2014 трав. 16-17; Дніпропетровськ, Україна. Дніпропетровськ; 2014. с. 100-3.

36. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Экспрессия рецепторов

эстрогенов и прогестерона, маркера пролиферации Ki67 при гиперпластических процессах эндометрия. В: 21 centry: fundamental science and technology. Материалы 4-й международной научно-практической конференции; 2014 июнь 16-17; North Charleston, USA. North Charleston; 2014. Т. 2. с. 37-41.

37. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Проблемы соотношений апоптоза и пролиферации в эндометрии при гиперпластических процессах и аденокарциноме. In: SEEMF. 5th international medical congress; 2014 Sept. 10-14; Ohrid, Macedonia. Ohrid; 2014. p. 34-6.

38. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Сопоставимый анализ качества жизни после гистерэктомий с детерминацией возраста наступления менопаузы [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 92-3.

39. Чумак ЗВ, Шаповал НВ, Манасова ГС. Маркеры пролиферативной активности и гормонально-рецепторного статуса при гиперплазии и неоплазии эндометрия [тезисы]. In: 14th Assembly of Ukrainian Medical Association. 6th Congress Southeast European Medical Forum; 2015 Sept 9-12; Odessa, Ukraine. Odessa; 2015. p. 69-70.

40. Чумак ЗВ, Зелинский АА, Шаповал НВ. Гиперпластические состояния эндометрия и функциональная активность теломеразы [тезисы]. В: Материалы 9-го Съезда онкологов России; 2017 июнь 14-16; Уфа, Россия. Уфа; 2017. с. 208.

41. Чумак ЗВ, Зелинский АА. Активность теломеразы и экспрессия HIF-1 $\alpha$  в эндометриальных клетках [тезисы]. В: Молекулярная диагностика 2018. Международная научно-практическая конференция; 2018 сент. 27-28; Минск, Белорусь. Минск; 2018. с. 259-60.

42. Chumak Z, Zelinsky A, Shapoval N, Artyomenko V. Endometrial Cells Apoptosis and Proliferation Correlation in Hyperplastic processes [abstract]. In: FOCUS in O&G 2018. Congress Fertility, Obstetrics, Cancers, Urogynaecology and Endoscopy; 2018 Nov 17-18; Hong Kong. Hong Kong; 2018. p. 37.

43. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina

N. Innovative Methods Efficiency In Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education. In: Edulearn19 Proceedings. 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma, Spain. Palma; 2019. p. 3220-5.

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

45. Artyomenko V, Shapoval N, Mnih L, Kozhukhar A, Chumak Z, Nastradina N. Innovative Methods Efficiency in Obstetricians-Gynecologists' Postgraduate Education [abstract]. In: 11th International Conference on Education and New Learning Technologies; 2019 July 1-3; Palma de Mallorca, Spain. Palma de Mallorca; 2019. p. 3220.